

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie  
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Besiedlung von pädiatrischen Patienten mit multiresistenten gramnegativen  
Keimen vor kinderherzchirurgischen Eingriffen und Auswirkungen auf den  
postoperativen Verlauf

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konstantin Cesar-Louis Thomas Rehm

aus Reutlingen

Datum der Promotion: 04.03.2022

## Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (deutsch) .....	4
Abstract (english) .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis.....	11
Abbildungsverzeichnis.....	12
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Nosokomiale Infektionen .....</b>	<b>13</b>
1.1.1 Definition der nosokomialen Infektion .....	13
1.1.2 Prävalenz der nosokomialen Infektion .....	14
1.1.3 Medizinhistorischer Hintergrund .....	16
<b>1.2 Antibiotikaresistenzen .....</b>	<b>18</b>
1.2.1 Definition der Antibiotikaresistenz.....	18
1.2.2 Inzidenz von Multiresistenten Erregern.....	18
1.2.3 Strategien zum Umgang mit Antibiotikaresistenzen.....	19
1.2.4 Multiresistente Erreger.....	22
<b>1.3 Nosokomiale Infektionen bei intensivmedizinische betreuten Patienten nach kinderherzchirurgischen Eingriffen.....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Angeborene Herzfehler.....	23
1.3.2 Risikofaktoren für die Besiedlung mit MRGN Keimen .....	23
1.3.3 Präoperatives Infektionsrisiko .....	24
1.3.1 Intra- und postoperatives Infektionsrisiko .....	24
1.3.2 Univentrikuläre Herzfehler.....	26
1.3.3 Besondere Infektionsrisiken für Patienten mit UVH .....	28
<b>2 Zielsetzung.....</b>	<b>30</b>
<b>3 Methodik.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Studiendesign.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Erhobene Daten .....</b>	<b>31</b>
3.2.1 Demographische Parameter .....	31
3.2.2 MRGN-Besiedlung und klinische Parameter .....	31
3.2.3 Nach Fontan operierte Patienten.....	32
<b>3.3 Screening und Mikrobiologische Verarbeitung .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4 MRGN-Klassifikation .....</b>	<b>33</b>

<b>3.5</b>	<b>Hygienemaßnahmen .....</b>	<b>35</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Analyse der Gesamtgruppe .....</b>	<b>37</b>
4.1.1	Demographie .....	37
4.1.2	Morbidität und Mortalität .....	38
4.1.3	MRGN-Klassifikation und Keimspektrum .....	39
4.1.4	Abstrichlokalisation .....	47
<b>4.2</b>	<b>Analyse der Fontangruppe .....</b>	<b>48</b>
4.2.1	Demographie .....	48
4.2.2	MRGN-Klassifikation und Keimspektrum .....	49
4.2.3	Präoperative Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung .....	50
4.2.4	Intra- und postoperative Risikofaktoren für das Auftreten einer NI .....	51
4.2.5	Antibiotikatherapie .....	51
4.2.6	Mortalität und Morbidität .....	52
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>5.1</b>	<b>Analyse der Gesamtgruppe .....</b>	<b>53</b>
5.1.1	Demographie .....	53
5.1.2	Morbidität und Mortalität .....	54
5.1.3	MRGN-Klassifikation und Keimspektrum .....	55
5.1.4	Abstrichlokalisation .....	67
<b>5.2</b>	<b>Analyse der Fontangruppe .....</b>	<b>67</b>
5.2.1	MRGN-Klassifikation und Keimspektrum .....	67
5.2.2	Präoperative Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung .....	68
5.2.3	Intra- und postoperative Risikofaktoren für das Auftreten einer NI .....	69
5.2.4	Antibiotikatherapie .....	69
5.2.5	Mortalität und Morbidität .....	70
<b>5.3</b>	<b>Präventionsmaßnahmen .....</b>	<b>70</b>
5.3.1	E.coli .....	70
5.3.2	Klebsiella spp. ....	72
5.3.3	Enterobacter spp., Citrobacter spp. und andere Enterobakterien .....	72
5.3.4	Pseudomonas aeruginosa .....	73
5.3.5	Acinetobacter baumannii .....	73
<b>6</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>76</b>

Literaturverzeichnis .....	78
Eidesstattliche Versicherung .....	92
Publikationsliste.....	95
Danksagung .....	102

## **Abstrakt (deutsch)**

**Einleitung** Die Inzidenz von mit multiresistenten gramnegativen (MRGN) Bakterien besiedelten Patienten nahm im Laufe der letzten Jahre signifikant zu. Parallel dazu zeigte sich ein signifikanter Anstieg nosokomialer Infektionen durch MRGN Keime. In dieser Studie wollen wir die Prävalenz einer Besiedlung mit MRGN Keimen in einer pädiatrischen Population vor kardiochirurgischem Eingriff, korrelierende Faktoren und den Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf und die Antibiotikatherapie untersuchen.

**Methodik:** Wir analysierten retrospektiv alle pädiatrischen Patienten, welche unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zwischen Oktober 2012 und Dezember 2015 operiert wurden. Folgende Parameter wurden erfasst: demographische Faktoren, MRGN-Status bei Aufnahme in die Klinik, Keimspektrum, Abstrichlokalisation und als Parameter für den klinischen Verlauf die Mortalität, Beatmungsdauer und Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts. Eine komparative Analyse wurde bei Patienten nach Fontan-Operation (MRGN-positiv versus MRGN-negativ) durchgeführt. Wir verglichen die Gruppen hinsichtlich der Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung, Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion (NI), der Morbidität (Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf Intensivstation und Normalstation) und Mortalität sowie der Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie und den Einsatz von Carbapenemen.

**Ergebnisse:** Während der Studiendauer von 3 Jahren und 3 Monaten wurden 190 (14,7%) von 1288 Fällen als MRGN-positiv befundet und entsprechende Isolations- und Hygienemaßnahmen ergriffen. In 64 (29%) Fällen wurden zwei MRGN-positive Spezies nachgewiesen, in 4 (1,8%) Fällen drei. 120 (54%) der positiven Befunden wurden als 2MRGN, 99 (45%) 3MRGN und 3 (1,4%) 4MRGN klassifiziert. Die häufigsten Erreger waren *Escherichia coli* (45%), *Klebsiella* spp. (22%), *Enterobacter* spp. (14%) und *Citrobacter* spp. (11%).

Zwischen den MRGN-positiven und MRGN-negativen Patienten zeigte sich hinsichtlich Mortalität, Beatmungsdauer und postoperativer stationären Aufenthaltsdauer kein signifikanter Unterschied. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Herkunft aus dem Ausland und einem positivem MRGN-Befund. In der der Fontangruppe gab es keinen signifikanten Unterschied von Mortalität, Morbidität, Risiken für eine NI oder der Antibiotikatherapie zwischen MRGN-positiven (n=11) und MRGN-negativen (n=40)

Patienten. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen einem positivem MRGN-Befund und der Herkunft aus einem MRGN-Risikogebiet und einem linken Systemventrikel.

**Zusammenfassung:** Eine frühe, präoperative Erfassung der MRGN-Besiedlung kann infolge von Isolations- und Hygienemaßnahmen dabei helfen, eine Ausbreitung zu verhindern. Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen komplizierten postoperativen Verlauf, kann durch die Berücksichtigung des MRGN-Status ein negativer Einfluss einer MRGN-Besiedlung auf Mortalität und Morbidität reduziert werden. Gerade für Stationen mit einem hohen Anteil von Patienten aus einem MRGN-Risikogebiet erscheint ein MRGN-Aufnahmescreening als sinnvoll.

## **Abstract (english)**

**Introduction** The incidence of patients colonized with multidrug-resistant gram-negative (MRGN) bacteria has shown a significant increase over the last years. An increased number of nosocomial infections due to MRGN bacteria parallels this finding. In this study, we aimed to determine the prevalence of colonization with MRGN bacteria in a pediatric population before cardiac surgery, correlating factors and its impact on early postoperative outcome and antibiotic therapy.

**Methods:** Retrospective analysis of all patients who underwent pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass between October 2012 and December 2015. The following parameters were obtained: demographic information, MRGN-status on admission to the hospital, spectrum of bacterial species, location of swab, crude mortality rate (CMR), length of mechanic ventilation and length of postoperative hospital stay. A comparative analysis was performed in patients after Fontan completion (MRGN-positive versus MRGN-negative). We compared the groups by risk factors for MRGN colonization, risk factors for nosocomial infections, postoperative intensive care stay, overall hospital stay, CMR, length of intravenous antibiotic therapy and use of carbapenems.

**Results:** During the study period of 3 years and 3 months, a total of 190 (14,7%) of 1,288 cases operated with cardiopulmonary bypass were found to be MRGN-positive prior to the admission to the hospital and according isolation and hygiene measures were applied. In 64 (29%) cases we found two MRGN-positive bacteria and in 4 (1,8%) three. There were 120 (54%) were 2MRGN-positive cases, 99 (45%) 3MRGN- positive and 3 (1,4%) 4MRGN-positive. The most common species were *Escherichia coli* (45%), *Klebsiella* spp. (22%), *Enterobacter* spp.(14%) and *Citrobacter* spp. (11%). There was no significant difference in CMR, length of mechanical ventilation and length of postoperative hospital stay. A correlation between colonization with MRGN bacteria and admission from a foreign country was found. In the analysis of patients after Fontan completion there was no significant difference in CMR, morbidity, or antibiotic treatment between MRGN-positive (n = 11) and MRGN-negative (n = 40) patients. There was a significant correlation between MRGN colonization and patients admitted from high risk countries and for patients with a left systemic ventricle.

**Conclusion:** Early detection of MRGN-colonization prior to operation can help to prevent transmission via isolation and hygiene and sanitary measures. Regarding patients with

risk factors for postoperative complications, the influence of MRGN colonization on Mortality and Morbidity can be reduced. Especially for departments with a high number of patients from MRGN high risk regions a screening prior to admission seems justified.



**Abkürzungsverzeichnis**

ABA	Antibiotikaaanwendung
A. Baumannii	Acinetobacter baumannii
AHV	Angeborene Herzfehler
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Center for Disease Control and Prevention
C. braakii	Citrobacter braakii
C. farmer	Citrobacter farmeri
C. freundii	Citrobacter freundii
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
E.cloacae	Enterobacter cloacae
E.coli	Escherichia coli
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	Extended Spectrum $\beta$ -Lactamase
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HLM	Herz-Lungen-Maschine

ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KL	Körperlänge
KOF	Körperoberfläche
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella Oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>
KRINKO	KRINKO Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylokokkus aureus</i>
NHSN	National Healthcare Safety Network
NI	Nosokomiale Infektion
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Nosokomialen Infektionen
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. penneri</i>	<i>Proteus penneri</i>
PVR	peripherer Gefäßwiderstand
RKI	Robert-Koch-Institut
<i>S. marescens</i>	<i>Serratia marescens</i>
<i>S. morganii</i>	<i>Serratia morganii</i>
SD	Standardabweichung
Spp.	Spezies (Plural)

UVH	Univentrikuläre Herzfehler
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organisation

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einrichtungen zur Antibiotika- und Infektionssurveillance auf nationaler und europäischer Ebene

Tabelle 2: Präoperative Daten

Tabelle 3: Klinische Daten

Tabelle 4: Ergebnisse des MRGN-Aufnahmescreening nach Herkunftsland

Tabelle 5: Demographie der Subgruppe

Tabelle 6: Ausland und Voroperationen

Tabelle 7: Mortalität, Morbidität und Antibiotikatherapie.

Tabelle 8: Spezies nach Jahr, MRGN-Klassifikation und Normalstation / Intensivstation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Fontan-Operation.

Abbildung 2: MRGN-Klassifizierung der KRINKO.

Abbildung 3: MRGN-Klassifizierung für neonatologische und pädiatrische Patienten.

Abbildung 4: Hygienekonzept Deutsches Herzzentrum Berlin.

Abbildung 5: Befunde nach MRGN-Klassifikation

Abbildung 6: Anzahl an MRGN-positiven Befunden nach Klassifikation und Quartal

Abbildung 7: Keimspektrum nach Spezies

Abbildung 8: Keimspektrum nach Spezies und Vergleich zwischen Deutschland und  
Russland

Abbildung 9: Keimspektrum nach Spezies und MRGN-Klassifikation

Abbildung 10: Keimspektrum nach Spezies und Quartalen

Abbildung 11: Keimspektrum nach Spezies und Jahr

Abbildung 12: Keimspektrum nach Spezies und Abstrichlokalisation

Abbildung 13: Befunde nach MRGN-Klassifikation

Abbildung 14: Keimspektrum nach Erreger und MRGN-Klassifikation

Abbildung 15: Befunde nach Herkunftsland des Patienten

Abbildung 16: *Escherichia coli*. Prozentzahl an Resistenzen gegenüber Cephalosporinen  
der dritten Generation nach Ländern

Abbildung 17: *Acinetobacter* spezies. Prozentzahl an Resistenzen gegenüber  
Carbapenemen nach Ländern.

Abbildung 18: *Pseudomonas aeruginosa*. Prozentzahl an Resistenzen gegenüber  
Ceftazidim nach Ländern.

# 1 Einleitung

## 1.1 Nosokomiale Infektionen

„Kann es wohl einen größeren Widerspruch geben als eine Spitalkrankheit? Ein Übel, welches man erst bekommt, wo man sein eigenes loszuwerden gedenkt?“, fragte bereits das Ende des 18. Jahrhunderts tätige Arzt und Vordenker der öffentlichen Hygiene Johann Peter Frank.

Gerade in den letzten Jahren wird in den Medien vermehrt über sogenannte Krankenhauskeime berichtet, die auch als Supererreger bezeichnet werden. Vom Boulevardblatt bis zum öffentlich-rechtlichen Rundfunk ist von Millionen Krankenhausinfektionen die Rede, an denen zigtausende Patienten in Deutschland jedes Jahr versterben würden. Mal seien die besonders potenten Keime im Krankenhaus gefährlicher als Krebs<sup>1</sup>, mal förderten sie mehr Tote als Verkehrsunfälle<sup>2</sup>. Die Zahlen schwanken von Quelle zu Quelle stark, was sicherlich auch daran liegt, dass verschiedene Begriffe miteinander vermengt werden. So werden oft Zahlen zu nosokomialen Infektionen (NI), den Krankenhausinfektionen, in unmittelbarem Zusammenhang mit multiresistenten Erregern (MRE), von denen wir als Krankenhauskeimen lesen, gebracht. Wo die Verbindung zwischen Krankenhauskeim und Krankenhausinfektion dem Wortsinne nach nahe liegt, gilt es zwischen NI und MRE klar zu differenzieren: Nicht jede NI wird durch einen MRE verursacht und nicht jede Besiedlung durch einen MRE führt zu einer Infektion.

### 1.1.1 Definition der nosokomialen Infektion

Als nosokomial werden Infektionen bezeichnet, die vom Patienten im Krankenhaus erworben werden. Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) §2 Nr. 8 handelt es sich bei einer NI um „eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand<sup>3</sup>“.

Das Robert-Koch-Institut (RKI) als deutsches Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) verweisen in diesem Zusammenhang auf die Definition des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für nosokomiale Infektionen<sup>4</sup>, welche sich an der Definition des US-amerikanischen Surveillance-Systems National Healthcare Safety Network (NHSN) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) orientieren<sup>5</sup>.

Nach der Definition des KISS ist eine Infektion als nosokomial zu betrachten, falls der Tag der Infektion frühestens der dritte Tag des Krankenhausaufenthaltes ist. Infektionen die bereits am ersten oder zweiten Tag nach Krankenhausaufnahme Symptome zeigen, werden als mitgebrachte, ambulant erworbene Infektionen gewertet. Der erste Tag des Krankenhausaufenthaltes entspricht hierbei dem Tag der Aufnahme und der erste Infektionstag dem Tag mit dem ersten Symptom.

Handelt es sich beim ersten um ein unspezifisches Symptom wie etwa Fieber und wenn gleichzeitig andere Ursachen dafür vorliegen, zählt man den ersten Tag mit spezifischen Symptomen als ersten Infektionstag.

Durch diese Definitionen wird versucht, die nosokomialen, also im Krankenhaus erworbenen, von den ambulanten, also außerhalb des Krankenhauses, erworbenen Infektionen abzugrenzen.

Die wachsende Problematik um nosokomiale Infektionen führte dazu, dass das European Center for Disease Control (ECDC) auf Empfehlung des Europäischen Rates zur Sicherheit der Patienten unter Einschluss der Prävention und Eindämmung von therapieassoziierten Infektionen (2009/C 151/01)<sup>6</sup> eine europäische Prävalenzstudie initiierte, um evidenzbasierte Daten zu erhalten.

### 1.1.2 Prävalenz der nosokomialen Infektion

Erstmals wurden in den Jahren 2011/2012 europaweit Daten zur Prävalenz von NI und der Antibiotikaaanwendung erhoben, die „aufgrund einer abgestimmten Erhebungsmethodik ein hohes Maß an inhaltlicher Konsistenz aufweisen“<sup>7</sup>. Das NRZ in Deutschland wurde in Zusammenarbeit mit dem RKI vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für die Datenerhebung in Deutschland nach 2011<sup>8</sup> zum zweiten Mal

im Jahr 2016 betraut. Das NRZ veröffentlichte die „Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016“<sup>9</sup> in einem Abschlussbericht. An der Studie nahmen 228 Krankenhäuser mit insgesamt 64412 Patienten teil. Die Gesamtprävalenz der Patienten mit NI betrug 4,6%. Dies bedeutet, dass sich etwa jeder zwanzigste Patient in einem deutschen Krankenhaus mit einem Erreger infiziert. Die Zahl lässt sich auf etwa 400.000 bis 600.000 NI pro Jahr in Deutschland hochrechnen. Im Vergleich zur Studie aus dem Jahr 2011 zeigte sich, dass das Risiko für eine NI „nicht angestiegen ist, sondern eher ein rückläufiger Trend existiert“. Da Patienten auf Intensivstationen (ITS) eine besonders vulnerable Patientengruppe ausmachen, sind für sie auch NI besonders gefährlich und die Prävalenzen für NI auf ITS am höchsten, wo fast jeder fünfte Patient an einer NI erkrankt<sup>9</sup>. Für Europa liefert das European Center of Disease Control (ECDC) Daten. Nach der ersten point prevalence study in den Jahren 2011/12, erfolgte die zweite groß angelegte Studie in den Jahren 2016/17. An der Studie nahmen 28 Staaten der Europäischen Union (EU) / Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) und Serbien teil. Es wurden Daten von 310 755 Patienten in 1 209 Krankenhäusern erhoben. Die Gesamtprävalenz an NI betrug hier 5,5% und damit ähnlich der Prävalenz aus der ersten Studie mit 5,7%. (Suetens 2018, ECDC 2017). Schätzungen für das Jahr 2013 gehen demnach von etwa 3,2 Mio. NI aus<sup>10</sup>.

Für die Situation weltweit liegen keine konkreten Daten vor und es lassen sich nur Vermutungen anstellen. Im Bericht der World Health Organisation (WHO)<sup>11</sup> zur weltweiten Belastung mit NI wird jedoch festgestellt, dass es eine klare Evidenz gibt, dass hunderte Millionen Patienten weltweit von NI betroffen sind.

Was genau bedeuten die vom NRZ und ECDC erfassten Daten für den einzelnen Patienten und die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung?

Durch NI erhöhen sich die Liegedauer, also die im Krankenhaus verbrachten Tage für die Patienten und die Behandlungskosten deutlich. Laut ECDC kommen auf die öffentlichen Gesundheitssysteme europaweit Kosten für insgesamt 16 Millionen zusätzliche Krankenhaustage –vier Tage pro NI- zu, welche sich jährlich auf rund 7 Milliarden Euro belaufen<sup>12</sup>.

Von größerer Relevanz als die Kosten, die der Krankenkasse durch den Krankenhausaufenthalt entstehen, ist sicherlich die Frage nach der konkreten Gefahr der NI für das Wohlergehen der Patienten.



Unter Berücksichtigung der aktuellen Daten des NRZ wird mit 10.000-15.000 Todesfällen durch NI im Jahr in Deutschland<sup>10</sup> gerechnet, was bedeutet, dass jede vierzigste NI für den Patienten tödlich endet. Europaweit schätzt das ECDC die Zahl der Todesfälle auf 37.000<sup>13</sup>, wonach etwa jeder hundertste Patient an der im Krankenhaus erworbenen Infektion verstirbt.

Da wir anhand der Daten des NRZ und ECDC die Situation bezüglich NI in Deutschland und Europa gut abschätzen können, stellt sich die Frage, wie wir dem Problem am besten begegnen.

NI sind, wie der Name vermuten lässt, Infektionskrankheiten und unterscheiden sich von anderen Infektionskrankheiten definitionsgemäß durch den Ort der Ansteckung. Infektionskrankheiten sind keine Erscheinung der Moderne. So waren sie ganz im Gegenteil für die längste Zeit der Menschheitsgeschichte bis ins 20. Jahrhundert die häufigste Todesursache und bleiben dies in vielen ärmeren Regionen der Welt bis heute. Weltweit sind Infektionen immer noch die zweithäufigste Todesursache<sup>14</sup>.

Lediglich in den Industrienationen hat sich die Lage während des 20. Jahrhundert deutlich verändert. Mittlerweile stehen die Infektionskrankheiten in der Liste der Todesursachen in Europa mit unter 10% auf Platz 4 nach kardiovaskulären, neoplastischen Ursachen und Unfällen<sup>15</sup>. Dieser Unterschied zwischen Industrieländern und dem Rest der Welt liegt vornehmlich an den effektiveren Bekämpfungsmaßnahmen von Infektionskrankheiten in den Industrieländern.

### 1.1.3 Medizinhistorischer Hintergrund

Bis vor 200 Jahren wusste man wenig über die Entstehung von Krankheiten und die Lehre von übertragbaren Erregern wie Bakterien als Ursache für eine Erkrankung war nicht anerkannt.

Ein erster historischer Durchbruch im Kampf gegen Infektionen gelang 1789 durch Alexander Gordon, welcher die Kontagiösität des Kindbettfiebers in seiner Arbeit beschrieb<sup>16</sup>. Ein Erfolg, der weitläufig dem ungarisch-deutschen Arzt Ignaz Semmelweis zugeschrieben wird. Dieser erkannte die Übertragung der Krankheitserreger durch Ärzte und medizinisches Personal und führte die hygienische Handdesinfektion in seiner

Geburtsklinik ein, worauf die Sterblichkeitsrate am Kindbettfieber deutlich zurückging. Doch auch Semmelweis' Theorien zur Übertragung von Krankheiten konnten sich seinerzeit noch nicht durchsetzen.

Erst der Nachweis des Bakteriums *Mycobacterium tuberculosis* als Erreger der Tuberkulose 1882 durch Robert Koch führte zum Paradigmenwechsel in der Medizin.

Nachdem nun Bakterien als Krankheitserreger anerkannt waren, musste nur noch ein Mittel gefunden werden, das sich gegen diesen Erreger richtete. Diese Mittel kennen wir heute als Antibiotika.

Das erste als Medikament in einem Krankenhaus eingesetzte Antibiotikum war das von Rudolph Emmerich und Oscar Löw 1899 entwickelte Pyocyanin, welches aufgrund seiner inkonsistenten Wirkung bald in Vergessenheit geriet. 1910 entdeckte Paul Ehrlich mit Salvarsan das erste moderne Antibiotikum, das zur Therapie der Syphilis eingesetzt wurde und trotz seiner schweren Nebenwirkungen bis zur Einführung des Penicillins das am häufigsten verschriebene Medikament blieb<sup>17</sup>. Doch erst mit der Verbreitung des von Alexander Flemming im Jahr 1928 entdeckten Penicillins, wofür er 1945 den Nobelpreis erhielt, wurde eine neue Ära eingeläutet. Die Sterblichkeit an Infektionen verringerte sich hierdurch deutlich.

Studien wecken jedoch Zweifel daran, dass allein die Einführung der Antibiotika für den Rückgang der Todesfälle durch Infektionskrankheiten in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts verantwortlich war. Die Einführung der Antibiotika scheint gerade bei Sepsis oder Pneumonien einen deutlichen Rückgang der Mortalität bewirkt zu haben<sup>18</sup>, aber der Rückgang ist auch besseren hygienischen Umständen, wie etwa der Zugang zu sauberem Trinkwasser zu verdanken.

In modernen Krankenhäusern tragen auch heute Hygienemaßnahmen einen wichtigen Anteil zur Prävention von Infektionen und deren Ausbreitung bei. Wann genau welche der Hygienestufen angebracht ist um den Nutzen und Aufwand einer Maßnahme einschließlich ggfs. negativer Folgen für den Patienten gegeneinander abzuwägen und daraus die richtige Empfehlung abzuleiten, ist die Aufgabe der Krankenhaushygiene.

Dennoch sind bis und gerade heute hinsichtlich der sehr guten hygienischen Verhältnisse in den Industriestaaten Antibiotika unser wirksamstes Mittel, bakterielle Infektionen zu kurieren, welche über 90% der NI ausmachen, bei denen ein Erreger nachgewiesen werden konnte<sup>19</sup>.

## 1.2 Antibiotikaresistenzen

### 1.2.1 Definition der Antibiotikaresistenz

Doch gibt es Bakterien, welche gegen Antibiotika resistent sind. Diese Antibiotikaresistenz kann unterschiedliche Ursachen haben. So gibt es Bakterien, welche eine natürliche Resistenz gegenüber einer bestimmten Klasse der Antibiotika aufweisen. Dies bedeutet, dass alle Stämme einer Art resistent sind. Ein Beispiel hierfür wären Enterokokken, welche gegenüber der Klasse der Cephalosporine aufgrund eines enterokokkenspezifischen Proteins resistent sind. Dem gegenüber stehen erworbene Resistenzen. Dies liegt an den natürlichen Genmutationen der Bakterien und dem durch den Einsatz von Antibiotika erhöhten Selektionsdruck für Resistenzgene. Gerade Krankenhäuser bieten hierfür einen idealen Nährboden, da dort der Selektionsdruck besonders hoch ist und außerdem Bakterien untereinander Resistenzgene austauschen können. Ein Beispiel hierfür wäre der Anstieg an Gyrasehemmerresistenten *Pseudomonas* in den letzten Jahren. Doch Antibiotikaresistenzen nehmen seit der Einführung der Antibiotika in die Medizin in den 1940er Jahren zu. So kam es, dass bereits 1961 der erste Fall eines Methicillin-resistente *Staphylokokkus aureus* dokumentiert<sup>20</sup> wurde. Die ersten resistenten gram-negativen Bakterien wurden mit den Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase bildende Enterobakterien (ESBL) 1981<sup>21</sup> entdeckt. Seitdem verzeichnen wir einen stetigen Anstieg der Resistenzen.

Diese Antibiotikaresistenzen und MRE, welche gleich gegen mehrere Antibiotikagruppen Resistenzen ausgebildet haben, können zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen.

### 1.2.2 Inzidenz von Multiresistenten Erregern

Etwa 30.000 bis 35.000 NI werden in Deutschland pro Jahr durch einen MRE verursacht, was einen Anteil von unter 10% aller NI bedeutet. Gleichzeitig versterben nach Schätzungen 1000 bis 4000 Patienten an einer durch MRE verursachten NI. Dies bedeutet, dass die Mortalität von durch MRE verursachte NI im Vergleich zu allen NI etwa doppelt so hoch ist<sup>10</sup>. Die Europäische Kommission geht EU-weit von 25000 Todesfällen und Kosten von 1,5 Milliarden Euro pro Jahr aus<sup>22</sup>.

Durch das wachsende Problem der MRE nimmt erstmals seit Jahrzehnten der Anteil der Infektionskrankheiten an der Gesamtzahl der Todesursachen in Europa wieder zu<sup>15</sup>.

### 1.2.3 Strategien zum Umgang mit Antibiotikaresistenzen

Die Gefahr der Antibiotikaresistenzen wird nicht nur in den Medien ausführlich diskutiert, sie findet auch Eingang in die Politik. Mit der Deutschen Antibiotika-Resistenz-Strategie (DART) hat die Bundesregierung im Jahr 2008 ein Programm entwickelt, um dem Problem zu begegnen. Die gesetzliche Grundlage wurde durch die Änderung des Infektionsschutzgesetzes 2011<sup>23</sup> geschaffen. Im Jahr des deutschen Vorsitzes der G7 fand ein Kapitel zu Antibiotikaresistenzen Eingang in die Abschlusserklärung<sup>24</sup> und die Regierungen der G7 verpflichteten sich zu den Zielen des *Global action plan on microbial resistance* der WHO<sup>25</sup>. Sowohl das BMG als auch die WHO formulierten fünf Ziele, die sich im Wesentlichen wie folgt zusammenfassen lassen: Förderung des Wissens um Antibiotikaresistenzen, Einrichten einer Infrastruktur zur Überwachung des Antibiotikaverbrauchs, Investition in Forschung neuer Therapieoptionen, Stärkung der Kooperation zwischen Veterinär- und Humanmedizin und Investitionen in Hygienemaßnahmen.

Auch 2018 im Koalitionsvertrag für die 19. Legislaturperiode der Bundesrepublik Deutschland einigten sich die Parteien der CDU, CSU und SPD darauf, dass sie sich „weiterhin für eine Reduzierung des Antibiotikaverbrauchs und [die] Verhinderung von Antibiotikaresistenzen einsetzen und dies zusätzlich durch Forschung unterstützen“ wollen<sup>26</sup>.

Zu diesem Plan der WHO gehört auch der One Health-Ansatz, welcher für die komplexen Zusammenhänge zwischen Mensch, Tier, Umwelt und Gesundheit steht. In Anlehnung an diesen Ansatz sollen Antibiotikaresistenzen auch auf den Zusammenhang zwischen dem Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin und multiresistenten Zoonose-Erregern untersucht werden, welche zwischen Tier und Mensch übertragen werden können. Die Arbeitsgruppe GERMAP veröffentlicht seit 2008 einen Bericht zum Antibiotikaverbrauch und der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland und aktualisiert diesen regelmäßig<sup>27</sup>.

So entstand auf Bundes- und europäischer Ebene ein Netzwerk aus Einrichtungen, die sich mit Teilaspekten des Themenkomplexes NI und MRE unter dem Dach des NRZ bzw. ECDC befassen.

Die Europäische Kommission stellte 2011 einen Aktionsplan auf, wobei neben der Entwicklung neuer Antibiotika, die Überwachung der Antibiotikaresistenzen und der sinngemäße Einsatz antimikrobieller Substanzen als zentrale Punkte aufgeführt sind<sup>28</sup>. Antibiotikaresistenzen wurden außerdem von der Kommission zum *special health issue* erklärt<sup>29</sup>.

Das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) führt Resistenzdaten für ausgewählte invasive Erreger (Blutkultur und Liquor) aus den nationalen Surveillance-Systemen der 28 EU-Mitgliedstaaten, Island und Norwegen zusammen, um zeitliche Entwicklungen sowie Unterschiede zwischen Ländern und Regionen Europas darzustellen. Die Guidelines zur Antibiotikaresistenztestung werden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt, einer Einrichtung des European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Dies führt neben der regen Teilnahme vieler Laboratorien an jährlichen Prüfungen des externen Qualitätsmanagements zu einer besseren Qualität und Interkomparabilität der Laborergebnisse führt. Die Aktivitäten des EARS-Net werden durch das European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) und Healthcare-associated Infections Surveillance Network (HAI-Net) koordiniert.

2017 nahm die Europäische Kommission den new EU One Health Action Plan against AMR an<sup>22</sup>, welcher im Europäischen Rat vorbereitet wurde. Ziele sind: 1. Die EU zur best practice Region zu machen. 2. Voranbringen von Forschung, Entwicklung und Innovation. 3. Die globale Agenda mitzuformen.

In diesem Rahmen nehmen die in Tabelle 1 dargestellten Institutionen auf europäischer und deutscher Ebene ihre Aufgaben wahr.

<b>Aufgabe</b>	<b>Deutschland</b>	<b>Abk.</b>	<b>Europa</b>	<b>Abk.</b>
<b>Mikrobiologie und Infektiologie</b>	Robert-Koch-Institut	RKI	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	ESCMID
<b>Koordination</b>	Nationales Referenzzentrum	NRZ	European Centre for Disease Control and Prevention	ECDC
<b>Antibiotikaverbrauch</b>	Antibiotikaverbrauchs-surveillance	AVS	European Surveillance of Antimicrobial Consumption	ESAC
<b>Antibiotikaresistenz</b>	Antibiotikaresistenz-surveillance (RKI)	ARS	European Antibiotic Resistance Surveillance	EARS
<b>Nosokomiale Infektionen</b>	Krankenhaussurveillance-System (NRS)	KISS	Healthcare-associated Infections Surveillance Network	HAI-NET
<b>Antibiotikasensitivität</b>	Nationales Antibiotika-Sensitivitäts-Komitee	NAK	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	EUCAST

Tabelle 1: Einrichtungen zur Antibiotika- und Infektionssurveillance auf nationaler und europäischer Ebene

Gerade die Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs nimmt eine zentrale Rolle ein. In der Forschung dominiert die Meinung, dass ein hoher Antibiotikakonsum den Selektionsdruck auf Bakterien und die Ausbildung von Resistenzen erhöht. Diese Sicht wird durch den Vergleich der Daten aus dem EARS-Net und dem ESAC-Net unterstützt, die „eine enge Beziehung zwischen dem nationalen Verbrauch von Antibiotika im ambulanten Bereich und den nationalen Resistenzraten zeigt. In Ländern mit hohem Antibiotika-Verbrauch treten auch mehr Resistenzen auf<sup>30</sup>“.

Aktuelle Studien des NRZ und der GERMAP-Arbeitsgruppe zeigen, dass die Antibiotikagabe in der Humanmedizin nach wie vor sehr hoch ist, jedoch seit 1994 sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich auf einem insgesamt konstanten Niveau bleibt und etwa jeder vierte Patient im Krankenhaus eine Antibiotikatherapie erhält<sup>9</sup>. In der Veterinärmedizin, auf welche 15% des gesamten Antibiotikaverbrauchs zurückgehen, ist im Zeitraum 2011-2015 ein Rückgang der Gesamtabgabemenge um über 25% zu verzeichnen<sup>31</sup>.

#### 1.2.4 Multiresistente Erreger

Durch die Daten des EARS-Net lässt sich auch beurteilen, um welche Erreger es sich bei den MRE handelt.

Lange wurde die Debatte um die Gefahr der MRE in den Medien vom Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA) dominiert. Die Frankfurter Allgemeine Zeitung titelte 2008 „Pandemiegefahr. Warnungen vor dem Superkeim: ...plötzlich müssen junge, gesunde Menschen teils sogar um ihr Leben fürchten<sup>32</sup>“. Auch im wissenschaftlichen Diskurs und im Krankenhaus befand sich der MRSA lange im Zentrum der Aufmerksamkeit. Jedoch kam es in den letzten Jahren zu einem Wandel, welcher der wachsenden Gefahr durch eine neue Gattung MRE Rechnung trägt.

Während das NRZ in seiner Studie aus dem Jahr 2011 noch einen Anteil von 34,3% MRSA an allen *S.aureus* Isolaten feststellen konnte, halbierte sich der Anteil bis ins Jahr 2016 beinahe auf 18,8%.

Dem entgegen steht ein steiler Anstieg des Anteils an Vancomycin-Resistenzen an allen *E.faecium* Isolaten von 10,2% auf 23,1% und der mit 16,8% hohe Anteil an *E.coli*-Isolaten, welche resistent oder intermediär resistent gegen Drittgenerations-Cephalosporine sind. Die MRGN-Keime machen einen Anteil von 42,4% aller MRE aus, wobei *E.coli* der mit 16,6% sogar der häufigste MRE ist. Damit bestätigt die aktuelle NRZ-Studie die Entwicklungen, welche auch in anderen deutschen Surveillance-Systemen beobachtet wurden<sup>9</sup>.

Dies hat auch in der Wissenschaft eine Verschiebung des Fokus' auf multiresistente gramnegative Keime (MRGN) zur Folge. Im Oktober 2012 veröffentlichte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) Empfehlungen zum Umgang mit MRGN. Kern der Arbeit ist eine neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen<sup>33</sup>.

### 1.3 Nosokomiale Infektionen bei intensivmedizinisch betreuten Patienten nach kinderherzchirurgischen Eingriffen

#### 1.3.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler (AHF) gehören mit einer Inzidenz 1:100 zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Menschen und machen oft einen korrigierenden Eingriff notwendig. Dieser kann in manchen Fällen wie beim Verschluss eines Persistierenden Ductus Arteriosus (PDA) oder kleinerer Defekte der Vorhof- (ASD) oder zum Teil auch bestimmten Kammerseptumdefekten (VSD) interventionell erfolgen. Aufgrund ihrer komplexen Anatomie verbleiben jedoch 50% aller Herzfehler, für die eine chirurgische Korrektur die einzige Therapieoption darstellt<sup>34</sup>. Viele Operationen werden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) vorgenommen.

Kinderherzchirurgische Operationen gehen mit einer Mortalität von etwa 2% einher<sup>35</sup>.

NI sind eine der Hauptkomplikationen und eine Ursache für erhöhte Morbidität und Mortalität nach kinderherzchirurgischen Eingriffen<sup>36</sup>. Am häufigsten sind chirurgische Wundinfektionen und Sepsen, welche in 2,3-10% aller Patienten auftreten<sup>37</sup>. Denn Patienten mit AHF besitzen Risikofaktoren sowohl für die Besiedlung mit MRGN Keimen als auch für das Auftreten einer nosokomialen Infektion. Die infektiologischen Risiken können aufgrund ihrer Genese eingeteilt werden in präoperativ, intraoperativ und postoperativ.

#### 1.3.2 Risikofaktoren für die Besiedlung mit MRGN Keimen

Ein präoperative Risikofaktor für die Besiedlung mit einem MRGN Keim ergibt sich für Patienten mit AHF aus der Anzahl an Krankenhausaufenthalten, welche zur Diagnostik und Therapie notwendig sind<sup>33</sup>. Außerdem werden in unserer Klinik viele Patienten aus Gebieten betreut, welche mit dem Risiko für die Besiedlung mit MRGN-Keimen einhergehen<sup>12</sup>.



Die präoperative Antibiotikatherapie ist seit langem als präventive Maßnahme gegen NI etabliert<sup>38</sup>. Jedoch erhöht eine Antibiotikatherapie den Selektionsdruck auf die bakterielle Besiedlung und begünstigt eine Infektion durch MRGN Keime wie eingangs beschrieben wurde. Da Cephalosporine der ersten Generation das Antibiotikum der Wahl sind, wirkt sich dies insbesondere auf die Empfindlichkeit der Bakterien im gramnegativem Spektrum aus<sup>39</sup>.

### 1.3.3 Präoperatives Infektionsrisiko

Viele kinderherzchirurgische Eingriffe werden aufgrund des gravierenden Einflusses auf die Hämodynamik und das Überleben des Patienten in einem sehr jungen Alter durchgeführt. Das Alter korreliert negativ mit Risiko für eine ZVK-assoziierte Sepsis<sup>40</sup> und die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie<sup>41</sup>. Ebenso sind die Anzahl stationären Aufenthalte zu Diagnostik und Therapie der AHF ein Risikofaktor für eine NI<sup>42</sup>.

AHF sind oft mit einer syndromalen Erkrankung wie etwa Trisomie 21 oder dem DiGeorge-Syndrom vergesellschaftet, welche ihrerseits aufgrund einer Immundefizienz mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen<sup>43,44</sup>.

### 1.3.1 Intra- und postoperatives Infektionsrisiko

Viele korrigierende Operationen werden erst durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ermöglicht. Diese übernimmt die Pumpfunktion des Herzens und die Lungenfunktion. Es konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass die Dauer des Einsatzes der HLM ein unabhängiger Risikofaktor für eine NI bei Kindern darstellt<sup>45</sup>, insbesondere für die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie<sup>41</sup>.

Da postoperative Infektionen und besonders eine postoperative Sepsis ein bedeutendes Risiko bei Patienten mit schlechter Hämodynamik und nach kardiochirurgischen Eingriffe bedeuten, gilt unser Interesse, diese durch Präventionsmaßnahmen zu verhindern oder möglichst früh zu erkennen und richtig zu behandeln.

Für den Ausgang einer bakteriellen Infektion und insbesondere einer Sepsis ist der Zeitpunkt des Beginns der adäquaten antibiotischen Therapie entscheidend. Durch eine frühzeitige, zielgerichtete kalkulierte Therapie lassen sich Mortalität und Kosten durch eine insgesamt kürzere Antibiotikatherapie und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt senken<sup>46</sup>. Es stellt sich also die Frage nach einer möglichst schnellen Diagnosestellung und Erregerdiagnostik. Eine positive Blutkultur zum Nachweis eines septischen Verlaufs stellt hier nach wie vor den Goldstandard dar. Falls eine positive Blutkultur befundet wird, geschieht dies in der Regel erst nach 24 oder gar 48 Stunden<sup>47,48</sup>. Bis zur Befundung des Antibiotogramms vergehen erneut etwa 6-24 Stunden<sup>46</sup>.

Ein weitere Herausforderung für die Diagnostik mittels Blutkultur eröffnet sich hinsichtlich der postoperativen Sepsis, falls – wie bei Operationen unter HLM – bereits präoperativ Antibiotika verabreicht werden, welche die Diagnostik verfälschen oder gar unmöglich machen<sup>49,50</sup>.

Somit ist die Blutkultur zur Diagnostik einer Sepsis in unserem Setting nach kardiochirurgischen Eingriffen unzureichend, sodass wir auf andere diagnostische Parameter angewiesen sind. In der Regel erweisen sich die SIRS-Parameter als verlässlich. Von der International Pediatric Sepsis Consensus Conference wurden die Parameter für pädiatrische Patienten definiert<sup>51</sup>. Diese sind jedoch für Patienten nach einer Operation unter HLM aufgrund der oben beschriebenen Komplikationen wie etwa der inflammatorischen Reaktion auf extrakorporale Zirkulation<sup>52,53</sup> nicht anwendbar.

Für Patienten, welche unter Einsatz der HLM operiert werden, gestaltet sich die Diagnosestellung einer bakteriellen Sepsis in Abgrenzung zur physiologischen Reaktion nach einer Operation unter HLM daher als besonders schwierig.

Daher ist es wichtig, alle Möglichkeiten zu nutzen, um eine Sepsis zu erkennen und adäquat behandeln zu können. Durch unser Aufnahmescreening erhoffen wir uns, im Verdachtsfall einer postoperativen Sepsis durch den MRGN-Besiedlungsstatus des Patienten eine richtungsweisende Information zu besitzen, welche die Therapieentscheidung maßgeblich beeinflusst und sich auf das Outcome positiv auswirkt.

### 1.3.2 Univentrikuläre Herzfehler

Von den zugrundeliegenden Krankheitsbildern, welche eine kardiochirurgische Operation notwendig machen, gehen die univentrikulären Herzfehler (UVH) mit besonderen Risiken für eine Besiedlung mit MRGN Keimen und einer NI einher.

UVH bzw. eine Hypoplasie einer Herzkammer tritt in ca. 1-2 von 10.000 Lebendgeburten auf<sup>54</sup>. Ein UVH weist nur eine vollständig funktionstüchtige Kammer auf. Hierzu zählen AHF mit Mündungsanomalien, bei denen das Blut beider Vorhöfe in nur eine Herzkammer fließt, wie z.B. beim Double inlet left ventricle, aber auch Anomalien, bei denen eine atrioventrikuläre Verbindung komplett fehlt. Zu letzteren zählen die Mitral- und Trikuspidalatresie. Außerdem zählen auch Herzfehler mit nur einer ausreichend entwickelten Herzkammer sowie das hypoplastische Linksherzsyndrom zur Gruppe der univentrikulären Herzfehler.

Als funktionell univentrikuläre Herzen werden Anomalien bezeichnet, bei denen eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich ist, hierzu gehören etwa unbalancierte atrioventrikuläre Septumdefekte. Nur in seltenen Fällen sehen wir das komplette Fehlen eines Ventrikels, sodass UVH nach der Morphologie des dominanten Ventrikels eingeteilt werden. Wir sprechen also von univentrikulären bzw. funktionell univentrikulären Herzfehlern mit Dominanz der linken bzw. rechten Herzkammer. Pathophysiologisch ist allen UVH gemein, dass es entweder auf Vorhof- oder Ventrikelebene zu einer Vermischung von systemvenösen und pulmonalvenösem Blut kommt, woraus eine chronische Zyanose, also eine Sauerstoffminderversorgung der Organe resultiert. Ausserdem muss der einzig ausreichend entwickelte Ventrikel sowohl Lungen- als auch Systemkreislauf versorgen. Das heißt, die beiden Kreisläufe sind nicht in Serie, sondern

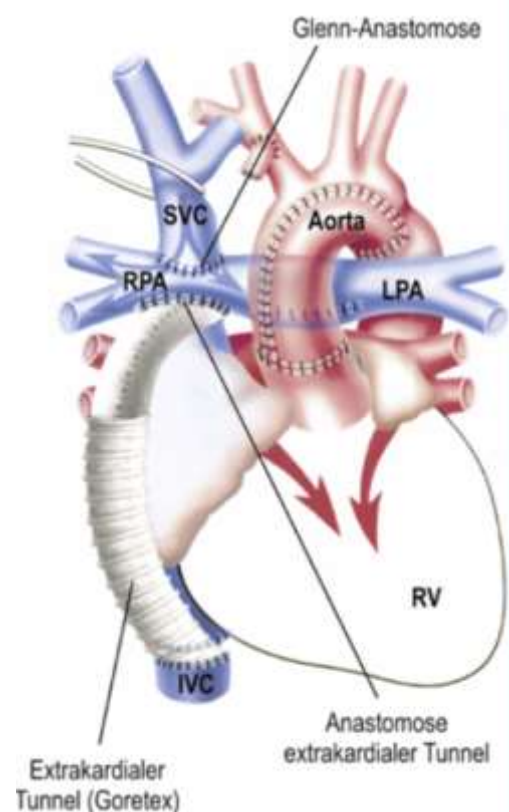


Abbildung 1: Extrakardiale Fontan-Operation.  
Bildnachweis: Deutsches Herzzentrum Berlin

parallelgeschaltet. Ohne Therapie ergibt sich daraus eine Volumenbelastung, die ein frühes Versterben zur Folge hat.

Nach Geburt ist der pulmonale Gefäßwiderstand noch zu hoch, um den angestrebten passiven Blutfluss über die Lunge zu gewährleisten. Daher wird in einem ersten Schritt im Neugeborenenalter ein Stent im ductus arteriosus oder ein Shunt zwischen Aorta und arteria pulmonalis etabliert, um den systemischen Kreislauf sicherzustellen und die Überflutung der Lunge zu reduzieren.

Im zweiten Schritt, der sogenannten Glenn-Anastomose, werden alle bestehenden zentralen Zuflüsse zum Pulmonalarteriensystem unterbrochen. Hierzu zählen zum einen die Durchtrennung des Truncus pulmonalis, der Verschluss vorher angelegter aorto-pulmonaler Anastomosen und –falls noch vorhanden, des ductus arteriosus. Zum anderen erfolgt die Durchtrennung der oberen Hohlvene und die Verbindung mit der Pulmonalarterie.

Im dritten Schritt erfolgt die Fontan-Operation, die in zwei unterschiedlichen Varianten durchgeführt werden kann. In beiden Varianten ist das Ziel, das systemvenöse Blut aus der unteren und oberen Hohlvene direkt in die Lunge und das pulmonalvenöse Blut über einen gemeinsamen Vorhof in den Systemventrikel fließen zu lassen und von dort in den Körperkreislauf zu pumpen. Somit sind beide Kreisläufe getrennt. Dies wird entweder über einen intraatrialen Tunnel oder einen extrakardialen Shunt erreicht. Beide Varianten der Fontan-Operation können durch eine sogenannte Fenestration ergänzt werden. Falls der intraoperativ gemessene Druck im Fontan-Kreislauf 18mmHg übersteigt, kann durch diese Art Überlaufventil aus dem Tunnel oder Shunt in den rechten Vorhof der Druck gesenkt werden. In unserem Zentrum wird seit 1997 ausschließlich die extrakardiale Fontan-Operation durchgeführt. Hierbei wird bei schlagendem Herzen die untere Hohlvene inkl. der Lebervene vom rechten Vorhof abgesetzt und mittels Goretex-Prothese eine Verbindung zwischen unterer Hohlvene und Pulmonalarterie hergestellt. Die extrakardiale Fontan-Operation kann am schlagenden Herzen unter Vermeidung intrakardialer Nähte durchgeführt werden. Dies mindert das Risiko postoperative Herzrhythmusstörungen<sup>55</sup>. Unter bestimmten Voraussetzungen kann der Eingriff auch ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden, was die postoperative Morbidität reduziert<sup>56</sup>.

### 1.3.3 Besondere Infektionsrisiken für Patienten mit UVH

UVH gehen bisweilen mit einer Heterotaxie und einer Asplenie oder Hyposplenie einher<sup>57</sup>, welche ihrerseits bereits mit infektiologischen Risiken verbunden ist<sup>58,59</sup>.

Zum Zeitpunkt der Fontanoperation haben die Patienten mit UVH bereits mind. zwei Voroperationen und damit einhergehende Krankenhausaufenthalte zur Vordiagnostik erhalten, welche einen Risikofaktor für die Besiedlung mit MRGN Keimen bedeuten.

Außerdem ergeben sich nach einer Fontan-Operation besondere postoperative Infektionsrisiken, welche von der postoperativen Hämodynamik des Fontankreislaufs ausgehen. Diese ist durch die erniedrigte ventrikuläre Vorlast aufgrund des nicht vorhandenen präpulmonalen Ventrikels und des daraus resultierenden verminderten Rückstroms aus der Lunge bestimmt<sup>60</sup>. Demgegenüber steht die erhöhte Nachlast, welche aus der Reihenschaltung der Widerstände des systemischen Gefäßbettes, der Verbindung zwischen Hohlvene und Lunge und des pulmonalen Gefäßbettes hervorgeht. Da die Lungendurchblutung durch die Differenz aus pulmonal-arteriellem Mitteldruck und enddiastolischem Druck im Ventrikel resultiert, sind ein erhöhter systemvenöser Druck und ein erniedrigter pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) Voraussetzungen für eine gute Hämodynamik. Die maschinelle Beatmung während und nach der Operation erhöht jedoch den PVR durch die Erhöhung des intrathorakalen Drucks, was wiederum zu einem verminderten Herzzeitvolumen führt (HZV).

Zur besseren Durchblutung kann der PVR medikamentös mittels Sildenafil, Ilomedin oder Stickstoffmonoxid gesenkt werden. Allerdings vermindern diese Präparate auch den systemischen Blutdruck, was sich auf eine geringere Durchblutung der Organe und damit in einer Einschränkung ihrer Funktion auswirkt. Hieraus kann im frühen postoperativen Verlauf eine Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit resultieren. Bei Peritonealdialyse ist die Peritonitis eine Komplikation, während bei der Hämodialyse das Risiko einer Sepsis erhöht ist<sup>61</sup>.

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Kreislaufinsuffizienz ist die Gabe von Volumen. Dies kann jedoch bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion zum Auftreten von Pleuraergüssen und Aszites führen, welche oben als infektiologische Risiken beschrieben wurden.

Eine andere Möglichkeit zur einer Steigerung der Organperfusion kann der Einsatz von Katecholaminen sein, welche jedoch ihrerseits zu Arrhythmien führen können.

Rückgängig gemacht muss eine Fontan-Operation in 2% bis 13% je nach Definition, wobei eine schlechte Hämodynamik und eine schlechte klinische Leistungsfähigkeit entscheidende Faktoren darstellen<sup>62</sup>. Gerade eine Infektion kann einen negativen Einfluss auf die postoperative Hämodynamik haben und bis zum septischen Schock führen.

## 2 Zielsetzung

Aufgrund der für eine MRGN-Besiedlung und für NI besonders vulnerablen Patienten in unserer Klinik, entschieden wir uns zu einem Aufnahmescreening aller Patienten.

Im ersten Teil der Arbeit erfolgt die deskriptive Auswertung der Daten aller im Aufnahmescreening positiv befundeter Patienten.

Es wird die Prävalenz der MRGN-positiven Befunde anhand der aktuellen MRGN-Klassifikation des RKI unter Berücksichtigung von Mehrfachbesiedlung und Herkunftsland der Patienten beschrieben. Anschließend wird das Keimspektrum besprochen und für jede Spezies die Häufigkeit und den zeitlichen Verlauf der positiven Befunde, die geographische Herkunft der besiedelten Patienten und die Abstrichlokalisation analysiert.

Im zweiten Teil der Arbeit wird der klinische Verlauf anhand von Mortalität und Morbidität analysiert. Außerdem wird die Subgruppe der Patienten, welche nach Fontan operiert wurden, betrachtet. Die MRGN-positiv besiedelten Patienten werden mit den MRGN-negativen Patienten verglichen. Die Befunde des Aufnahmescreenings werden analysiert und es wird versucht, Korrelationen zwischen einer MRGN-Besiedlung und weiteren Faktoren zu ermitteln. Zum anderen werden die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für eine NI und anhand des postoperativen Verlaufs verglichen.

Hierbei wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

1. Deskriptive Auswertung
  - 1.1 Wie sind die Befunde des Screenings nach MRGN-Klassifikation einzuordnen und welches Keimspektrum fanden wir in der Gesamtgruppe vor?
  - 1.2 An welcher Abstrichlokalisation wurden die Keime gefunden?
  
2. Analyse des klinischen Verlaufs
  - 2.1. Wie wirkten sich eine MRGN-Besiedlung auf Mortalität und Morbidität aus
  - 2.2 Analyse der nach Fontan operierten Patienten
    - 2.2.1 Gab es mit einer MRGN-Besiedlung korrelierende Faktoren?
    - 2.2.2 Unterschieden sich die MRGN-positiven und MRGN-negativen Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für eine NI
    - 2.2.3 Hatte die MRGN-Besiedlung Einfluss auf Morbidität und Mortalität

### **3 Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Einwilligung zur Verwendung der anonymisierten Patientendaten unterschrieben die Patienten oder ihr gesetzlicher Vertreter mit dem Behandlungsvertrag.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorgelegt- Antragsnummer EA2/072/19. Das positive Votum wurde 31.05.2019 erteilt.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von konsekutiven pädiatrischen Patienten, welche zwischen dem 01. Oktober 2012 und dem 31. Dezember 2015 im Deutschen Herzzentrum Berlin unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, retrospektiv im Sinne einer Querschnittsstudie ausgewertet. Es wurden Patienten im Alter von Lebenstag 1 bis zur Vollendung des 17. Lebensjahres eingeschlossen.

Patienten nach Herztransplantation wurden von der Studie ausgeschlossen.

Retrospektiv wurden durch das Studium der elektronischen Krankenakte über das System m.life (Firma medisite, 10.7.0.27, Berlin, Deutschland) erhoben.

#### **3.2 Erhobene Daten**

##### **3.2.1 Demographische Parameter**

Hinsichtlich der demographischen Daten wurden Alter, Geschlecht, Herkunftsland, Körpergröße (KG), Körperlänge (KL), Körperoberfläche (KOF) erfasst.

##### **3.2.2 MRGN-Besiedlung und klinische Parameter**

Für die Beurteilung des klinischen Verlaufs wurde die Mortalität 30 Tage postoperativ, die Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes in Tagen und die Dauer der Beatmung in Stunden gewählt.



Von den mikrobiologisch erfassten Befunden, wurden der Erreger, der MRGN-Status und die Abstrichlokalisation betrachtet.

### 3.2.3 Nach Fontan operierte Patienten

Alle Patienten der Fontangruppe erhielten eine extrakardiale Fontan-Operation. Für die Fontangruppe der MRGN-positiven und MRGN-negativen Patienten wurden zusätzlich folgende Daten erfasst.

Es wurden folgende präoperative Parameter erfasst:

Anzahl an Voroperationen, Herkunft aus dem Ausland, Diagnose Heterotaxie. Weiterhin wurden die kardialen Diagnosen der Patienten mittels Herzkatheter und Echokardiographie festgestellt und nach Systemventrikel (rechter Ventrikel vs. Linker Ventrikel) eingeteilt.

Es wurden folgende intra- und postoperative Parameter erfasst:

Dauer des Einsatzes der HLM; Beatmungsdauer; Dialysepflichtigkeit mit der Notwendigkeit einer Hämo- oder Peritonealdialyse; Notwendigkeit einer anti-pulmonalhypertensiven Medikation mittels Stickstoffmonoxid (NO), Sildenafil oder Ilomedin (PHT Medikation); Häufigkeit eines punktionsbedürftigen Aszites; -Einliegedauer der Thoraxdrainagen; Auftreten von anhaltenden Pleuraergüssen mit Entfernung der Pleuradrainage nach dem 10. postoperativen Tag; die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation in Tagen; die Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes in Tagen

Es wurden folgende Parameter erfasst, um die postoperative Morbidität zu erfassen:

Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach Operation; Fontan Takedown durch Rückoperation innerhalb von 30 Tagen; Auftreten einer Herzinsuffizienz mit einem Katecholaminbedarf (Adrenalin und/oder Noradrenalin) von länger als 72 Stunden.

Außerdem wurden die Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie und die Dauer der intravenösen Therapie mit Carbapenemen in die Daten mitaufgenommen.

### 3.3 Screening und Mikrobiologische Verarbeitung

Vor Aufnahme in unsere kinder-kardiologische Klinik wurden alle Patienten im Beobachtungszeitraum der Patienten auf multiresistente Keime untersucht. Je ein rektaler Abstrich, ein Rachenabstrich und eine Urinprobe des Patienten wurden gewonnen.

Nach Gewinnung des Probenmaterials wurde dieses in das mikrobiologische Labor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene versandt. Dort wurde es unverzüglich angesetzt oder nach Ende der Dienstzeit bis zum nächsten Tag im Kühlschrank zwischengelagert und dann weiterverarbeitet.

Das Probenmaterial wurde auf selektive Kulturmedien, welche Cefpodoxim (ChromID ESB, bioMérieux) und auf *MacConkey*-Platten aufgetragen, auf welche eine ertapenem-Scheibe (10µg) platziert wurde. Speciesidentifikation und Empfindlichkeit wurden mit dem VITEK 2 System (bioMérieux) getestet. Piperacillin, Cefotaxim, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Imipenem und Meropenem maximale Hemmstoffkonzentrationen (MHK) wurde entsprechend der EUCAST *breakpoints* interpretiert<sup>63</sup>. Für die Detektion von Carbapenemasegenen wurde dann bei positivem Befund eine multiplex Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) durchgeführt.

Im Januar 2015 erfolgte ein Laborwechsel, wobei die Probenverarbeitung selektive Chromagarmedien eingesetzt wurden.

### 3.4 MRGN-Klassifikation

Im Oktober 2012 veröffentlichte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) Empfehlungen zum Umgang mit MRGN. Kern der Arbeit ist eine neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen.

Bisher wurden zur Beschreibung der Epidemiologie antibiotikaresistenter Bakterien Leitantibiotika verwandt, gegen die die Erreger phänotypisch resistent waren, wie etwa bei MRSA oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Die Resistenz gegenüber dem Leitantibiotikum stand hier oft im Zusammenhang mit Resistenzen gegen weitere Antibiotika. Außerdem wurde die beschriebene Resistenz oft nur durch ein oder zwei

Resistenzmechanismen ausgelöst, sodass die Verwendung der Bezeichnung sowohl phänotypisch wie genotypisch einheitlich war.

Für Resistenzen gramnegativer Erreger wurde hingegen der Begriff der Extended-Spectrum- $\beta$ -Laktamase eingeführt, welcher für eine spezielle Gruppe an Resistenzmechanismen steht, jedoch bei weitem nicht alle Möglichkeiten der Resistenz gegen  $\beta$ -Laktamantibiotika abdeckt. Daher ist die Bezeichnung nicht geeignet, um „alle klinisch und epidemiologisch bedeutsamen gramnegativen Stäbchen zusammenzuführen“<sup>33</sup>.

In der neuen Definition der KRINKO liegt das Hauptaugenmerk auf der klinischen Relevanz der Antibiotikaresistenz. Daher wurden die Resistenzen gegenüber Antibiotika betrachtet, welche als „primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone)“. Dementsprechend werden folgende Abkürzungen empfohlen: 2MRGN für Resistenz gegenüber 2 der 4 Antibiotikagruppen und dementsprechend 3MRGN und 4MRGN.

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

<sup>1</sup> 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)  
<sup>2</sup> 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Abbildung 2: MRGN-Klassifizierung der KRINKO. Bildnachweis<sup>33</sup>

Anhand dieser Klassifikation gibt die KRINKO Handlungsempfehlungen, in welchen Fällen Screening auf MRGN-Besiedlung von Patienten bei Aufnahme in ein Krankenhaus und welche spezifischen Hygienemaßnahmen (z.B. Einzelzimmerunterbringung) sinnvoll sind. Die Handlungsempfehlung unterscheidet sich von Erreger zu Erreger und hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab.

In der Pädiatrie kann eine der vier Antibiotikagruppe, die Fluorchinolone, nur begrenzt eingesetzt werden. Aufgrund dieser Spezifität in der Pädiatrie wurde die

Handlungsempfehlung der KRINKO für intensivmedizinisch behandelte Neugeborene<sup>64</sup> erarbeitet.

Außerdem haben die Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und das Paed IC Projektes, einem Zusammenschluss von Kinderärzten aus elf Kinderkliniken der Maximalversorgung, eine eigene Handlungsempfehlung herausgegeben. In der Arbeit wird die neue Kategorie „2MRGN NeoPäd“ eingeführt, welche der erwähnten Besonderheit Rechnung trägt.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit der MRGN-Status wie folgt differenziert.

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R <sup>MR</sup>	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim oder Ceftazidim	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R

Abbildung 3: MRGN-Klassifizierung für neonatologische und pädiatrische Patienten. Bildnachweis: Paed IC<sup>65</sup>

### 3.5 Hygienemaßnahmen

Erst nach Befundung erfolgte die stationäre Aufnahme und die Einteilung der Patienten nach unseren klinikinternen Hygiene-Guidelines, s. Abb 2. Ein Vorbefund wurde solange als positiv gewertet bis drei MRGN-negative Abstriche vorlagen.

Level 1 entspricht der Standardhygiene mit Handdesinfektion, nicht-sterilen Handschuhen, Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille.

Level 2 entspricht der Kontaktisolierung mit zusätzlich Einmalkittel bei jeglichem Kontak

Level 3 entspricht Einzelzimmerisolierung (nur Patienten mit der gleichen Keimspezies und gleichem Resistenzmuster)

	Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)						VRE		MRSA		Clost. diff.
	2 MRGN alle Species	3 MRGN E.coli Pseudomonas spp. Citrobacter spp. Morganella spp. Enterobacter spp.	3 MRGN Klebsiella spp. Pseudomonas spp. Acinetobacter spp.	4 MRGN alle Species							
IPS 1+2	2	2	0	Kontaktpatient 2	0	Kontaktpatient 0	2	Kontaktpatient 1	0	Kontaktpatient 2	2
Kinder IPS	2	2	0	Kontaktpatient 2	0	Kontaktpatient 0	1		0	Kontaktpatient 2	2
H1k	1	1	1		0	Kontaktpatient 2	1		0	Kontaktpatient 2	2
H1c	1	1	1		0	Kontaktpatient 2	1		0	Kontaktpatient 2	2
H2	1	1	1		0	Kontaktpatient 2	1		0	Kontaktpatient 2	2
H3	1	1	2		0	Kontaktpatient 0	1		0	Kontaktpatient 2	2
H4	1	1	1		0	Kontaktpatient 0	1		0	Kontaktpatient 2	2
H8	1	1	1		0	Kontaktpatient 0	1		0	Kontaktpatient 2	2

Abbildung 4: Hygienekonzept Deutsches Herzzentrum Berlin.

Die Screeningstrategie und die Hygienemaßnahmen wurden im Beobachtungszeitraum der Studie nicht verändert.

### 3.6 Statistische Auswertung

Die Datenaquise und statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS 23.0 für Windows.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik der quantitativen Messwerte wurden als metrische Merkmale das arithmetische Mittel (Mittelwert), die Standardabweichung (SD), der Median, die 25 % und 75 % Quartile, das Minimum, das Maximum und die Spannweite (range) berechnet, wobei sich die Angaben im Ergebnisteil aus Gründen der Übersichtlichkeit meist auf den Median sowie die Spannweite beschränken.

Kategoriale Variablen wurden in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Quantitative Variablen wurden in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney) getestet; statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $<0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Analyse der Gesamtgruppe

#### 4.1.1 Demographie

Als Grundlage der epidemiologischen Auswertung betrachten wir die Gesamtgruppe der gescreenten Patienten. Von den 1288 in unserem Beobachtungszeitraum durchgeführten MRGN-Screenings zeigten 190 (14,7%) einen positiven Nachweis. In 16 Fällen handelte es sich um einen positiven Vorbefund.

Bei unserer Studienpopulation handelt es sich um 190 Fälle, (n=180 Patienten). 17 Patienten wurden in zwei Aufenthalten positiv eingeordnet, 3 Patienten bei drei Aufenthalten. Unsere Studiengruppe zeigt hinsichtlich des Geschlechtes eine Verteilung mit leichtem Überhang zum männlichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 1,21:1. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in unsere Klinik 0 Tage bis 14,8 Jahren alt. Der Median lag bei 8 Monaten. Fast die Hälfte der Patienten waren Säuglinge.

Die Patienten waren zwischen 1,8 und 46,7kg schwer und zwischen 44 und 153cm groß. Die Körperoberfläche betrug demnach im Mittelwert 0.722m<sup>2</sup>.

#### ***Demographische Daten der Studienpopulation***

<i>Alter</i>	8 Monate [0 Tage – 14,8 Jahre]
<i>Geschlecht: weiblich / männlich</i>	86 (45,3%) / 104 (54,7%)
<i>Körperlänge</i>	74,7 cm [44-153]
<i>Körpergewicht</i>	8,6 kg [1,8-46,7]
<i>Körperoberfläche</i>	0.72 m <sup>2</sup> [0.2-46]

Tabelle 3: Präoperative Daten: cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter. Quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben

In der Mehrzahl der positiven Screenings handelte es sich in 104 Fällen (54,7%) um Befunde von ausländischen Patienten. Von den Screenings ausländischer Patienten war wiederum die Mehrheit in 93 Fällen (48,9%) aus Russland. Drei Patienten (1,6%) kamen aus Libyen, zwei Patienten (1,1%) kamen aus Aserbaidshan, dem Irak und Moldawien und jeweils 1 (0,5%) Patient kam aus Bosnien, Frankreich, Georgien, Iran, Kambodscha, Nigeria und den Vereinigten Arabischen Emiraten.

MRGN-positive Patienten kamen signifikant häufiger aus dem Ausland (s. Tabelle4).

#### 4.1.2 Morbidität und Mortalität

Wir verglichen die MRGN-positiven und MRGN-negativen Fälle hinsichtlich 30-Tage-Mortalität, Beatmungsdauer in Stunden, postoperativer stationärer Aufenthaltsdauer in Tagen und ob sie aus dem Ausland kamen.

<i>Klinische Daten</i>	<i>MRGN-positiv</i>	<i>MRGN-negativ</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Anzahl an Fällen</i>	190 (14,7%)	1098 (85,3%)	-
<i>Herkunft Ausland</i>	104 (54,7%)	266 (24,0%)	0.000
<i>Beatmungsdauer in h</i>	94 [0-1115]	85 [0-1790]	0.079
<i>Postoperativer stationärer Aufenthalt in d</i>	12 Tage [2-63]	15 Tage [1-293]	0.432
<i>Mortalität</i>	2 (1,1%)	28 (2,2%)	0.411

Tabelle 4: Klinische Daten: Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ . h= Stunden, d=Tage.

Zwischen MRGN-positiven und MRGN-negativen Fällen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität, Beatmungsdauer und postoperativer stationärer Aufenthaltsdauer.

### 4.1.3 MRGN-Klassifikation und Keimspektrum

Bei der Mehrheit der positiv Screenings konnten wir in 120 Fällen (63%) einen MRGN-Keim der Stufe 2 nachweisen, gefolgt von 99 Fällen (44,3%) der Stufe 3. Einen Keim der Stufe 4 konnten wir nur in drei Fällen (1,6%) feststellen (s. Abb.5).

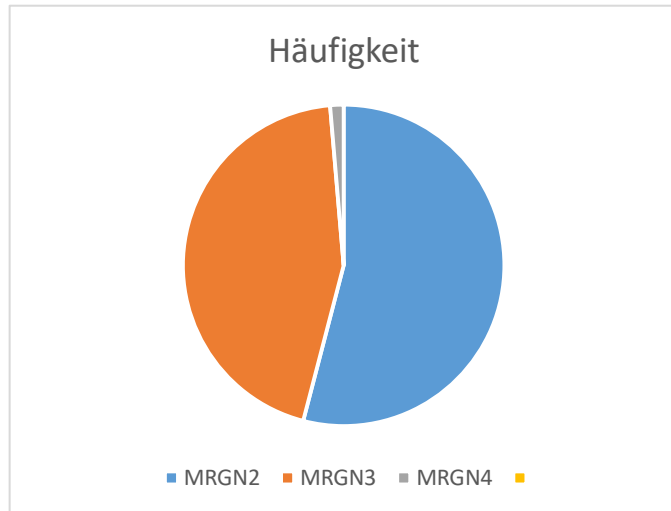


Abbildung 5: Befunde nach MRGN-Klassifikation

In knapp einem Drittel der Fälle konnten wir eine Mehrfachbesiedlung (z.T. in

verschiedenen Lokalisationen) nachweisen, wobei wir bei 55 Fällen (29%) zwei MRGN-Keime und in drei Fällen (1,6%) drei MRGN-Keime fanden. Bei den Fällen, in denen eine doppelte Keimbesiedlung nachgewiesen wurde, handelt es sich bei sieben Fällen (13%) um drei verschiedene Patienten, wobei auf zwei Patienten zwei Fälle und auf einen Patienten drei Fälle entfallen. Bei den Fällen, in denen eine dreifache Besiedlung festgestellt wurde, handelt es sich um verschiedene Patienten.

Wir verglichen die annähernd gleichgroßen Gruppen der positiven Screenings von Patienten aus Deutschland und aus dem Ausland (s.Tab.4). Wobei zwei Fälle mit einem Keim der MRGN-Stufe 4 auf Deutschland und ein Fall auf Russland entfallen.

<i>Herkunftsland</i>	<i>Deutschland (n=90)</i>	<i>Ausland (n=132)</i>
<i>2MRGN</i>	61 (67%)	59 (44,25%)
<i>3MRGN</i>	27 (30%)	72 (54%)
<i>4MRGN</i>	2 (2%)	1 (0,75%)

Tabelle 5: Ergebnisse des MRGN-Aufnahmescreening nach Herkunftsland von insgesamt 222

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs zeigte sich ein deutlicher Anstieg der 2MRGN-positiven Befunde. Die Befunde, welche als 3MRGN klassifiziert wurden, schwankten stärker, blieben aber auf einem ähnlich hohen Niveau. 4MRGN-Keime traten erstmalig im 3. Quartal 2014 und jeweils in den beiden letzten Quartalen des Untersuchungszeitraumes auf (s.Abb.6)



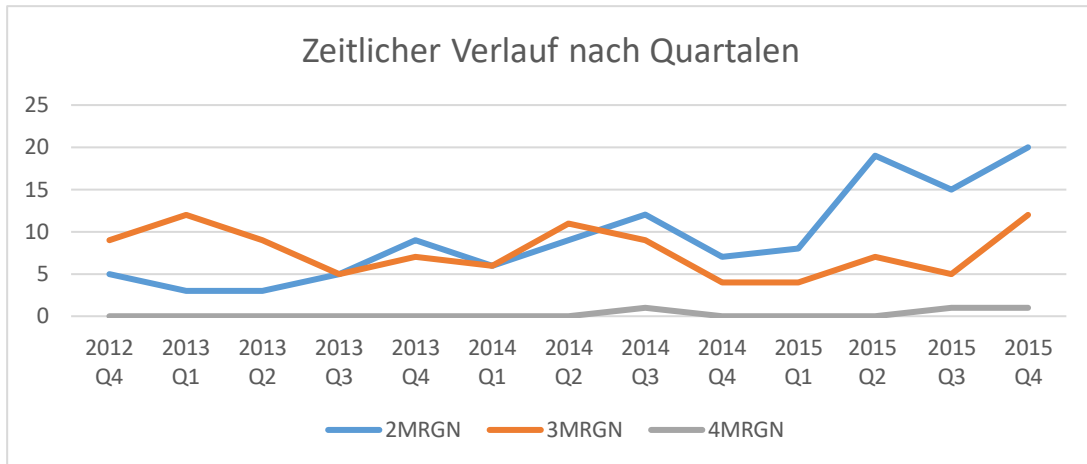


Abbildung 6: Anzahl an MRGN-positiven Befunden nach Klassifikation und Quartal. X-Achse: Jahre in Quarteln. Y-Achse: Anzahl der Nachweise.

Es folgt die Analyse der einzelnen multiresistenten Erregerspezies.

#### 4.1.3.1 *Escherichia coli*

Wir konnten über den Beobachtungszeitraum 100 MRGN-positive E.coli nachweisen, welcher mit einem Anteil von 45% der häufigste Keim war.

Der Anteil von E.coli der Stufe 2MRGN war 36 (36%), der Stufe 3MRGN 64 (64%). Wir fanden keinen Keim der Stufe 4MRGN.

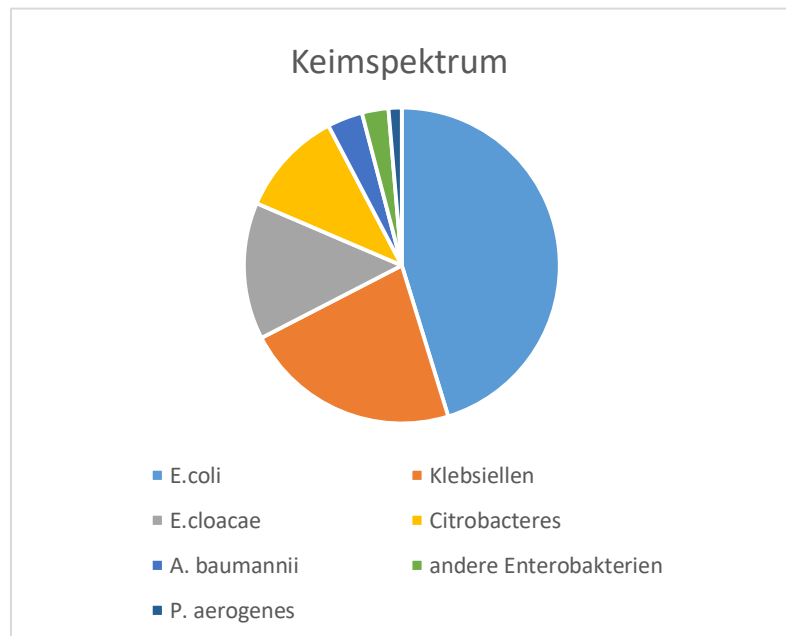


Abbildung 7: Keimspektrum nach Spezies

Wenn wir den Verlauf der positiven Nachweise nach Quartalen untersuchen sehen wir im Durchschnitt acht positive E.coli Befunde. Im ersten Quartal des Jahres 2015 konnten

mit fünf die wenigsten und im vierten Quartal desselben Jahres die meisten MRGN-positiven E.coli nachgewiesen werden.

Wenn wir den Verlauf nach Jahren betrachten sehen wir mit 27, 34 und 30 Nachweisen einer annähernd gleich großen Zahl für die Jahre in denen alle Monate erfasst wurden. Von diesen waren 2013 zehn Nachweise der Stufe 2MRGN und 17 3MRGN, 2014 14 2MRGN und 20 3MRGN, 2015 28 2MRGN und zwölf 3MRGN. Wir können also eine Abnahme an Keimen der Stufe 3MRGN und eine Zunahme an Keimen der Stufe 2MRGN feststellen.

Die Mehrzahl der E.coli positiven Nachweise fanden wir bei Patienten aus dem Ausland mit 73 (73%). Ganze 63 (63%) Nachweise fanden wir bei Patienten aus Russland. Von den restlichen acht (8%) fanden wir bei zwei (2%) bei Patienten aus Libyen und dem Irak und jeweils ein (1%) bei Patienten aus Moldawien, Aserbaidschan, Georgien, den VAE und Kambodscha.

Bei den Patienten aus Deutschland waren zwölf (12%) Nachweise 2MRGN- und 15 (15%) Nachweise 3MRGN positiv.

Bei den Patienten aus Russland waren 23 (23%) 2MRGN- und 40 (40%) 3MRGN positiv.

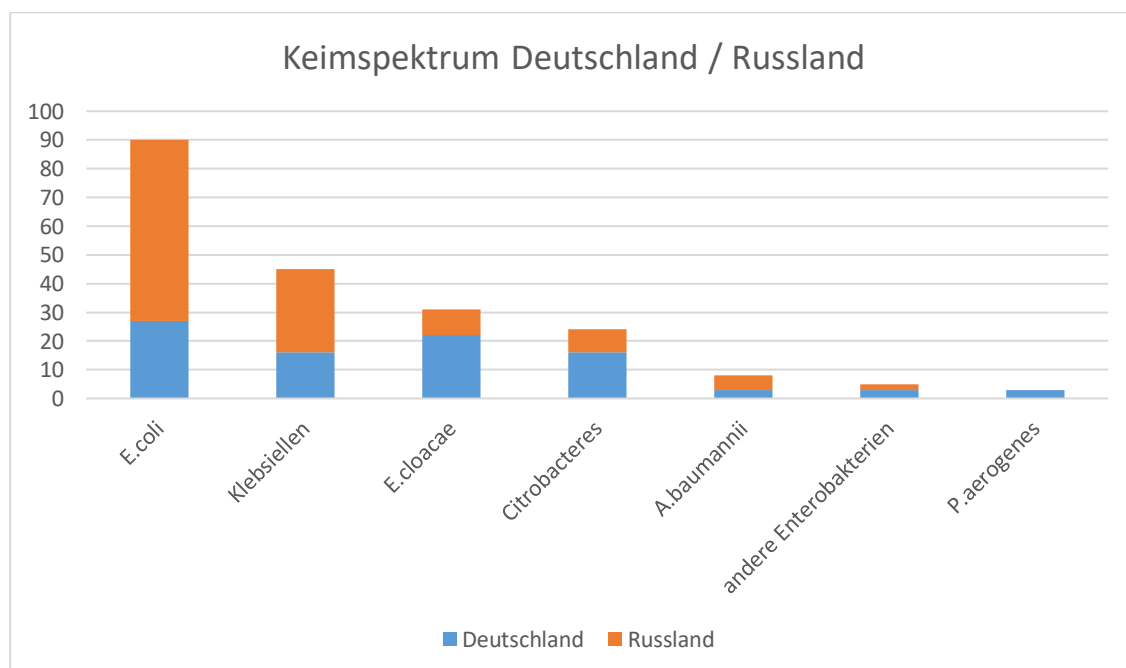


Abbildung 8: Keimspektrum nach Spezies und Vergleich zwischen Deutschland und Russland. X-Achse: Keimspezies. Y-Achse: Anzahl der Nachweise.

Bei den Patienten aus Libyen fanden wir zwei Keime (2%) der Stufen 3MRGN, bei den Patienten aus dem Irak jeweils einen Keim (1%) der Stufen 2MRGN und 3MRGN. Beim Patienten aus dem Iran fanden wir einen Keim (1%) der Stufe 2MRGN und bei den Patienten aus Moldawien, Aserbaidschan, Georgien, den VAE und Kambodscha einen E.coli der Stufe 3MRGN.

#### 4.1.3.2 *Klebsiella* spp.

*Klebsiella* spezies waren mit 50 Nachweisen (22%) der zweithäufigste MRGN-positive Keim. Bei 35 (16% aller Keime) handelte es sich um *K.pneumoniae*, elf (5%) *K.oxytoca* und drei (1,4%) um *K.aerogenes*.

23 (46%) hiervon waren 2MRGN-positve Isolate, 25 (50%) 3MRGN-positiv und zwei Keime (4%) konnten als 4MRGN klassifiziert werden.

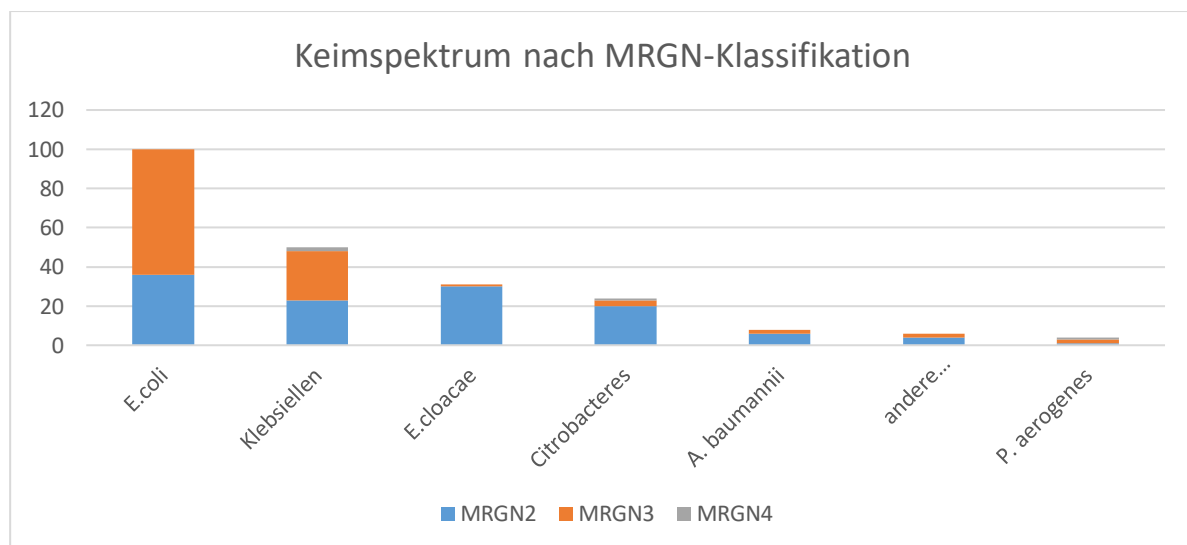


Abbildung 9: Keimspektrum nach Spezies und MRGN-Klassifikation X-Achse: Keimspezies. Y-Achse: Anzahl der Nachweise.

Betrachten wir die einzelnen Quartale, sehen wir bei durchschnittlich vier Befunden, die meisten Befunde im ersten Quartal 2013 und sowohl im zweiten als auch im vierten Quartal 2015. Im ersten Quartal 2015 fanden wir keinen MRGN-positiven *Klebsiella* spezies. Nach Jahren betrachtet sehen wir eine annähernd gleichbleibende Anzahl mit 16 im Jahr 2013, 15 im Jahr 2014 und 14 im Jahr 2015.

Von diesen waren 2013 vier Keime der Stufe 2MRGN und acht 3MRGN, 2014 fünf 2MRGN und vier 3MRGN, 2015 fünf 2MRGN und drei 3MRGN. Wir können also feststellen, dass wir eine Abnahme von 3MRGN und eine gleichbleibende Anzahl an MRGN2 Keimen haben. Die beiden 4MRGN positiven Isolate wurden 2014 und 2015 gefunden.

Die deutliche Mehrzahl von zwei Drittel der Nachweise von *Klebsiella* spezie fanden wir bei Patienten aus dem Ausland. 29 (58%) Nachweise fanden wir bei Patienten aus Russland, gefolgt von 16 (32%) bei Patienten aus Deutschland. Von den restlichen fünf (10%) verteilten sich je ein (2%) auf Libyen, Nigeria, Aserbaidshan, Moldawien und den Iran.

Bei den Patienten aus Deutschland waren acht (16%) Nachweise 2MRGN- und sieben (14%) Nachweise 3MRGN positiv. Bei den Patienten aus Russland waren 14 (28%) 2MRGN- und 14 (28%) 3MRGN positiv. Bei den Patienten aus Irak fanden jeweils einen (2%) 2MRGN-Keim und bei den Patienten aus dem Moldawien, Libyen, Aserbaidshan und Nigeria jeweils einen Keim der Stufen 3MRGN. Die 4MRGN positiven *Klebsiellen* fanden wir bei jeweils einem Patienten aus Deutschland und aus Russland

#### 4.1.3.3 *Enterobacter cloacae*

*Enterobacter* spezie waren mit 31 Fällen (14%) der dritthäufigste MRGN-positive Keim. 30 (99%) hiervon waren 2MRGN-positve Isolate, ein (1%) 3MRGN-positiv und kein Keim konnte als 4MRGN klassifiziert werden. Betrachten wir die einzelnen Quartale sehen wir durchschnittlich zwei Befunde. Während wir im letzten Quartal 2012 noch keinen *E. cloacae* finden, steigt die Anzahl, sodass wir im zweiten und dritten Quartal 2015 jeweils sechs positive Befunde pro Quartal nachweisen können. Von diesen waren 2013 sechs 2MRGN und ein 3MRGN, 2014 sieben 2MRGN, 2015 17 2MRGN.

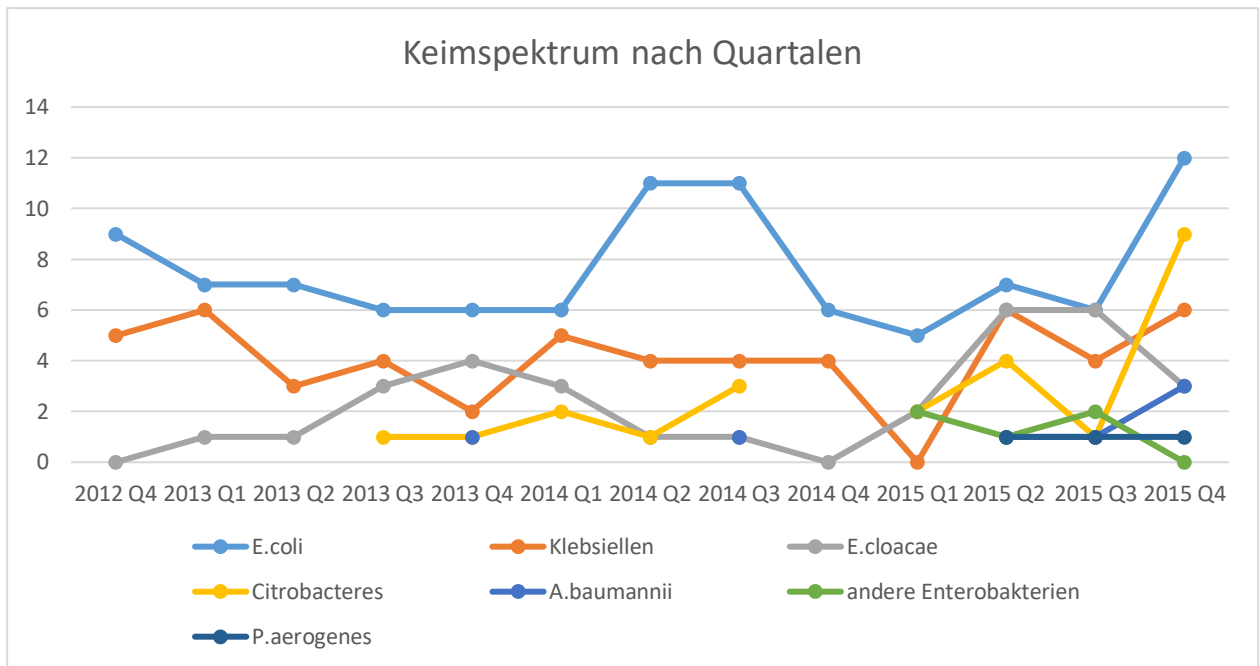


Abbildung 10: Keimspektrum nach Spezies und Quartalen. X-Achse: Jahre in Quartalen. Y-Achse: Anzahl der Nachweise.

Die deutliche Mehrzahl mit 22 (71%) der Nachweise von E.cloacae fanden wir bei Patienten aus Deutschland, darunter auch das einzige 3MRGN-positive Isolat.

Die restlichen Nachweise fanden wir bei Patienten aus Russland.

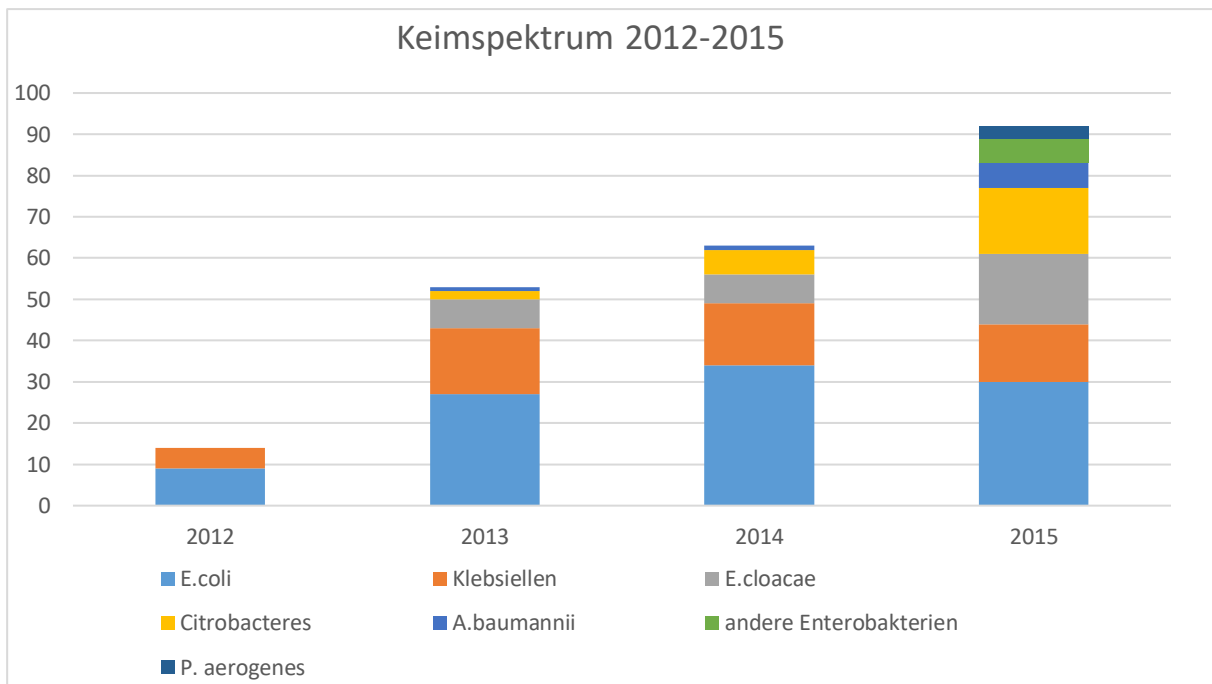


Abbildung 11: Keimspektrum nach Spezies und Jahr. . X-Achse: Jahr des Nachweises. Y-Achse: Anzahl der Nachweise.

#### 4.1.3.4 *Citrobacter spp.*

Citrobacter spp. waren mit 24 Nachweisen (11%) der vierthäufigste MRGN-positive Keim, 21 (9,5%) *C. freundii*, zwei (0,9%) *C. braakii* und ein (0,5%) *C. farmeri*. 20 (83%) hiervon waren 2MRGN-positive Isolate, drei 3MRGN-positiv und ein Keim konnte 4MRGN klassifiziert werden.

Betrachten wir die einzelnen Quartale sehen wir durchschnittlich zwei Befunden. Während wir erstmal im dritten Quartal 2013 einen Citrobacter finden, steigt die Anzahl, sodass wir im letzten Quartal 2015 neun positive Befunde nachweisen können. Von diesen waren 2013 zwei 2MRGN, 2014 fünf 2MRGN, 2015 zwölf 2MRGN und drei 3MRGN und einen 4MRGN.

Die zwei Drittel der Nachweise von *E.cloacae* fanden wir bei Patienten aus Deutschland, darunter 13 2MRGN und zwei 3MRGN. Fünf Nachweise fanden wir bei Patienten aus Russland, darunter fünf der Stufe 2MRGN auch den Keim der Stufe 4MRGN. Einen Keim der Stufe 2MRGN fanden wir jeweils bei einem Patienten aus Bosnien und Moldawien und einen Keim der Stufen 3MRGN bei einem Patienten aus Frankreich

#### 4.1.3.5 *Acinetobacter baumannii*

*A. baumannii* waren mit acht Nachweisen (3,6%) die vierthäufigste MRGN-positiven Keime. Sechs (75%) hiervon waren 2MRGN-positve Isolate, zwei (25%) 3MRGN-positiv und kein Keim konnte als 4MRGN klassifiziert werden.

Betrachten wir die einzelnen Quartale sehen erstmals im vierten Quartal 2013 einen *Acinetobacter*, ebenso im dritten Quartal 2014 und dem zweiten und dritten 2015. Im im letzten Quartal 2015 gibt es schließlich drei positive Befunde. Von diesen waren 2013 ein 2MRGN, 2014 ein 2MRGN, 2015 drei 2MRGN und zwei 3MRGN.

Drei Nachweise (37,5%) fanden wir bei Patienten aus Deutschland, alle 2MRGN. Vier (50%) Nachweise fanden wir bei Patienten aus Russland, darunter auch die beiden 3MRGN Nachweise. Einen (12,5%) fanden wir bei einem Patienten aus Kambodscha.

#### 4.1.3.6 *Andere Enterobakterien*

Andere Enterobakterien machten sechs (2,7%) der MRGN-positiven Keime aus, darunter drei *Serratia marcescens*, ein *Proteus mirabilis*, ein *Proteus penneri* und eine *Morganella morganii*. Bei den *Serratien* handelte es sich um drei 2MRGN, *P. mirabilis* um einen 3MRGN, bei *P. penneri* um einen 2MRGN, bei *M. morganii* um einen 3MRGN Keim.

Andere Enterobakterien fanden wir nur in den ersten drei Quartalen 2015.

Die Hälfte Nachweise fanden wir bei Patienten aus Deutschland, darunter zwei *S. marcescens* und einen *P. penneri*. *P. mirabilis* und *M. morganii* wurde bei Patienten aus Russland nachgewiesen und ein *S. marcescens* bei einem Patienten aus dem Irak

#### 4.1.3.7 *Pseudomonas aeruginosa*

Bei drei der MRGN-positiven Keime (1,4%) handelte es sich um *P. aerogenes*. Es handelte sich um einen (33%) 2MRGN und zwei (67%) 3MRGN positive Isolate. *P. aerogenes* fanden jeweils einmal in den letzten drei Quartalen 2015.

Alle Nachweise fanden wir bei Patienten aus Deutschland.

#### 4.1.4 Abstrichlokalisation

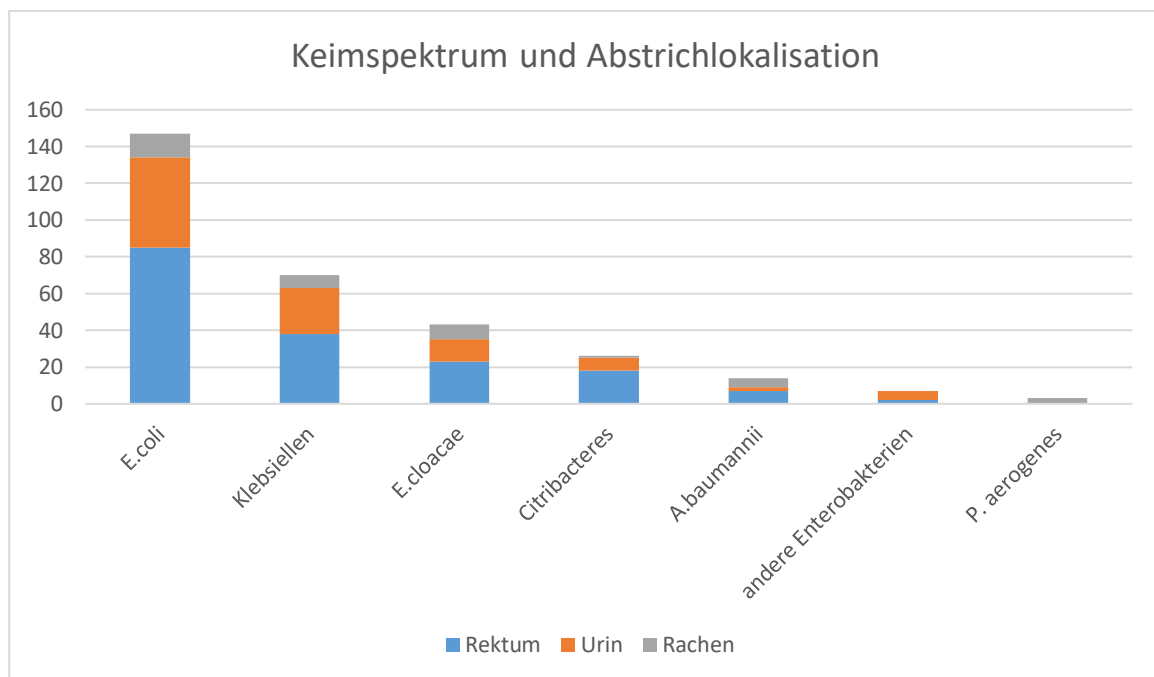


Abbildung 12: Keimspektrum nach Spezies und Abstrichlokalisation. X-Achse: Keimspezies, Y-Achse: Anzahl der Nachweise

Die Abstrichlokalisation bei *E.coli* war zu 57% rektal, 33% im Urin und 9% im Rachenabstrich. Klebsiellen finden wir 54% rektal, 36% im Urin und 10% im Rachenabstrich. Hinsichtlich der Lokalisation der Besiedlung finden wir *E. cloacae* 69% rektal, 27% im Urin und 4% im Rachenabstrich.



Hinsichtlich der anderen Enterobakterien finden wir 50% rektal, 28% im Urin und 36% im Rachenabstrich. *S. marcescens* in einem Fall nur rektal, in einem Fall nur im Urin und in einem Fall sowohl rektal als auch im Urin. *P. penneri* rektal, *P. mirabilis* im Urin und *M. morganii* im Urin. *Acinetobacter* finden wir 50% rektal, 28% im Urin und 36% im Rachenabstrich. Wir fanden alle *P. aerogenes* nur im Rachenabstrich.

## 4.2 Analyse der Fontangruppe

Aufgrund der Heterogenität der zugrundeliegenden Pathologien in der Gesamtgruppe, wählten wir für die Untersuchung des klinischen Verlaufs zur besseren Vergleichbarkeit die klar definierte und sehr vulnerable Gruppe der Fontanpatienten. Diese Subgruppe wurde hinsichtlich verschiedener Faktoren mit einer MRGN-negative Kontrollgruppe verglichen.

### 4.2.1 Demographie

#### ***Patientencharakteristika***

<i>Alter</i>	4 Jahre [2– 11 Jahre]
<i>Geschlecht: weiblich / männlich</i>	21 (41,2 %) / 30 (58,8%)
<i>Körperlänge</i>	100,0 cm [84-135]
<i>Körpergewicht</i>	14,7 kg [10-29,4]
<i>Körperoberfläche</i>	0.64 m <sup>2</sup> [0.5-1.1]

Tabelle 6: Demographie der Subgruppe

Von den 51 Patienten der Fontangruppe war die Mehrheit mit 59% aus Deutschland, gefolgt von 35% aus Russland, und jeweils 2% aus Moldawien, Libyen und Saudi-Arabien.



Von den elf positiv gescreenten Patienten waren zwei aus Deutschland und neun aus dem Ausland. Von den ausländischen Patienten waren sieben aus Russland, einer aus Moldawien und einer aus Libyen.

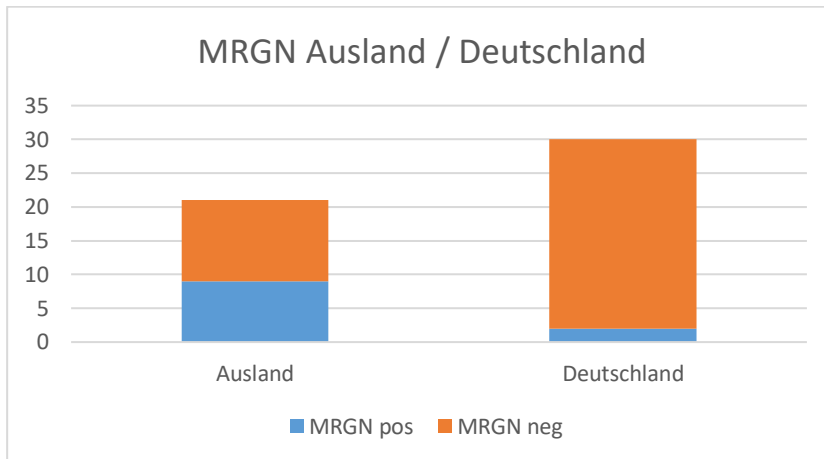


Abbildung 15: Befunde nach Herkunftsland des Patienten. X-Achse: Herkunftsland des Patienten. Y-Achse: Anzahl der Nachweise.

#### 4.2.3 Präoperative Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung

Die Fontangruppe wurde hinsichtlich einer Korrelation zwischen der Anzahl der Voroperation und dem MRGN-Status untersucht. Ebenso wurde die Korrelation zwischen der Herkunft der Patienten und dem MRGN-Status betrachtet. Hierzu wurde ein Mann-Whitney-U-Test berechnet. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl an Voroperationen zwischen MRGN-positiven und MRGN-negativen Patienten.

Hingegen gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Herkunft aus einem ausländischen Staat und einem positiven MRGN-Befund.

MRGN-positive Patienten hatten signifikant häufiger einen dominanten linken Ventrikel als MRGN-negative Patienten.

	<i>MRGN-positive (n=11)</i> <i>Median</i>	<i>MRGN-negative (n=40)</i> <i>Median</i>	<i>p-value</i>
<i>Aus dem Ausland</i>	9	12	0,03
<i>Anzahl Voroperationen</i>	2	2	0,602
<i>RV/LV</i>	2 (18,2%) / 9 (81,9%)	22 (55%) / 18 (45%)	0.032

Tabelle 7: Ausland und Voroperationen: N= Anzahl. Kategoriale Variablen in Anzahl und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

#### 4.2.4 Intra- und postoperative Risikofaktoren für das Auftreten einer NI

In der statistischen Analyse konnten keine Unterschiede zwischen den MRGN positiven und MRGN negativen Patienten hinsichtlich Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Auftreten von Aszites, Mechanischer Kreislaufunterstützung, Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine von mehr als 60 Minuten, Beatmungsdauer, Einsatz von Katecholaminen von länger als 72 Stunden, Pleuraergüssen von länger als 10 Tagen, Nierenversagen, Einsatz von antipulmonalhypertensiver Therapie mit NO oder Sildenafil, gefunden werden.

#### 4.2.5 Antibiotikatherapie

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Antibiotikatherapie und dem Einsatz von Carbapenemen zwischen MRGN positiven und MRGN-negativen Patienten.

## 4.2.6 Mortalität und Morbidität

In der statistischen Analyse konnten keine Unterschiede zwischen den MRGN positiven und MRGN negativen Patienten hinsichtlich Mortalität, stationärer Aufenthaltsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation festgestellt werden.

	<i>MRGN-positiv</i> (n=11) <i>Median</i>	<i>MRGN-negativ</i> (n=40) <i>Median</i>	<i>p-value</i>
<i>Mortalität (%)</i>	0 (0%)	1 (2,5%)	0.784
<i>Aufenthalt Intesivstation (d)</i>	3 (1-7)	4 (1-20)	0.520
<i>Stationärer Aufenthalt (d)</i>	11 (6-21)	16 (4-58)	0.340
<i>Einsatz von Carbapenemen</i>	1 (9,1%)	2 (5%)	0.526
<i>Antibiotikatherapie gesamt (d)</i>	10 (7-26)	10.15 (4-39)	0.739
<i>Mechanische Kreislaufunterstützung</i>	0 (0%)	1 ( 2,5%)	0.784
<i>HLM &gt;60 min</i>	0(0%)	1 (2,5%)	0.784
<i>Beatmungsdauer in h</i>	18 (0-24)	28 (0-550)	0.049
<i>Katecholamine &gt;72h</i>	0 (0%)	4 (10%)	0.366
<i>Dauer Drainagen über 7d</i>	5 (45,5%)	24 (60%)	0.300
<i>Pleuraergüsse über 10d</i>	1 (9,1%)	11 (27,5%)	0.195
<i>Nierenversagen</i>	0 (0%)	4 (10%)	0.366
<i>Stickstoffmonoxid</i>	8 (72,7%)	35 (87,5%)	0.226
<i>Sildenafil</i>	10 (90,9%)	34 (85%)	0.526
<i>Aszites</i>	3 (27,3%)	12 (30%)	0.589

Tabelle 8: Mortalität, Morbidität und Antibiotikatherapie. N= Anzahl, d=Tage, h=Stunden, Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ .

## 5 Diskussion

### 5.1 Analyse der Gesamtgruppe

#### 5.1.1 Demographie

Wir vergleichen zuerst die Geschlechterverteilung in unserer Studie 1,21:1 (männlich: weiblich) mit den Daten des Statistischen Bundesamtes für Deutschland. Hier war das Geschlechterverhältnis bei Geburten zwischen 2000 und 2015 1,05:1 (männlich : weiblich) und 1,06:1 (männlich : weiblich)<sup>66</sup>. Weltweit liegt das Verhältnis sowohl bei Geburt als auch bei unter 15 jährigen bei 1,07:1<sup>67</sup>.

In einer großen Epidemiologischen Studie aus Canada konnte eine leichte Mädchenwendigkeit für angeborene Herzfehler festgestellt werden, wobei 52% der Vitien bei Mädchen diagnostiziert wurden<sup>68</sup>. Somit lässt sich die Jungenwendigkeit MRGN-Positivität in unserer Studie nicht mit einem angeborenen Herzfehler als Grunderkrankung erklären.

Dass Jungen hingegen eher mit MRGN-positiven Keimen besiedelt sind, fand sich auch in einer Studie an einem deutschen Universitätsklinikum, wo das männliche Geschlecht sogar als Risikofaktor identifiziert wurde<sup>69</sup>.

Hierdurch lässt sich die Knabenwendigkeit bei einem positiven MRGN-Status in unserer Gesamtgruppe erklären.

Wir sehen in unserer Studie eine Korrelation zwischen einem positiven MRGN-Befund ein der Herkunft aus dem Ausland. Dass der Aufenthalt in einem Risikogebiet ein bedeutender Faktor für eine MRGN-Besiedlung darstellt, kann anhand der im weiteren diskutierten Daten des ECDC nachvollzogen werden. So ist laut Studien eine Besiedlung mit E.coli der Stufe 3MRGN-<sup>69,70</sup> und 4MRGN<sup>71,72</sup>-Stämmen ist auf den Aufenthalt in einem Land mit endemischer Ausbreitung zurückzuführen. Ebenso ist für Klebsiellen der Stufe 4MRGN der Aufenthalt in einem Risikogebiet von außerhalb <sup>73,74,75</sup>, aber auch innerhalb Europas <sup>76,77</sup> ein bedeutender Risikofaktor.

Dies hat gerade für unsere Klinik eine große Bedeutung, da wir viele Patienten aus MRGN-Risikogebieten haben.

### 5.1.2 Morbidität und Mortalität

Um Mortalität und Morbidität zu vergleichen, betrachten wir Studien zu den bei den Patienten gefundenen MRGN-positiven Spezies. Mit der Beatmungsdauer wählten wir einen Parameter für eine schwere Erkrankung wie etwa einen septischen Verlauf und mit der postoperativen stationären Aufenthaltsdauer hätten wir ebenso leichtere Verläufe einer Infektion erfassen können.

Andere Autoren beschreiben zwar bisher keinen negativeren Einfluss auf den klinischen Verlauf durch eine alleinige Besiedlung mit 3MRGN E.coli<sup>78</sup>, eine Sepsis durch einen ESBL-bildenden Stamm trägt jedoch zu einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu sensiblen Stämmen bei<sup>79</sup>. In zwei Studien zu Kolonisation vs. Infektion zeigte sich, dass nur 3,5% der mit Enterobakterien, welche eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation aufweisen, besiedelten Patienten auch eine Infektion aufweisen. Die Besiedlung stellte keinen Risikofaktor für eine Infektion dar<sup>69</sup>.

Außerdem haben gerade Risikogruppen, darunter Neugeborene, welche mit multiresistenten E.coli besiedelt sind, eine Chance von bis zu 1/3 eine Infektion zu erleiden<sup>80</sup>. Zu E.coli mit Carbapenemresistenz lässt sich aufgrund der unzureichenden Studienlage aktuell keine fundierte Aussage treffen.

Zu Klebsiellen sind sich in der Literatur klinische Manifestationsraten multiresistenter Klebsiellenbesiedlung von 8,3%<sup>81</sup>, 14%<sup>82</sup> und 38,1%<sup>75</sup> beschrieben, sodass sich anhand der aktuellen Studienlage keine klare Aussage zu Manifestationsraten oder Einfluss der Besiedlung auf die Mortalität treffen lässt. Laut RKI haben jedoch „Infektionen durch *K. pneumoniae* mit 4MRGN-Phänotyp haben aufgrund bisheriger Erkenntnisse einen ungünstigeren klinischen Verlauf und schlechteren Behandlungserfolg als Infektionen durch *K. pneumoniae* mit 3MRGN-Phänotyp<sup>33</sup>“.

In der größten Studie zu ESBL-bildenden Enterobakterien aus den USA konnte man bei 8,5% der besiedelten Patienten eine positive Blutkultur nachweisen, wobei Enterobacter der zweithäufigste Keim war (nach E.coli, vor Klebsiellen)<sup>83</sup>. Auf deutschen Intensivstationen entwickelten in Studien 10 (bei 71% Enterobacter)<sup>84</sup> bzw. 25%<sup>85</sup> der kolonisierten Patienten eine Infektion.

Zur Mortalität finden sich sowohl Studien<sup>86,87,88</sup>, welche die Besiedlung mit 3MRGN Enterobacter als unabhängigen Risikofaktor bestimmen als auch Studien<sup>89,90,91</sup>, welche diesen Zusammenhang nicht nachweisen können. Das RKI weist richtigerweise daraufhin, „dass vor allem ältere Studien einen Unterschied in der Mortalität bei 3. Generations-Cephalosporin resistenten E. cloacae fanden, während neuere methodisch bessere Studien, diesen Unterschied nicht mehr nachweisen konnten<sup>33</sup>“.

Dahingegen konnte in zwei Studien aus den USA<sup>92</sup> und Israel<sup>93</sup> nachgewiesen werden, dass CRE-Enterobacter ein unabhängiger Risikofaktor in Bezug auf Mortalität waren.

Allerdings zeigen Studien, dass eine Infektion mit einem ESBL-Keim zu einem längeren Krankenhausaufenthalt führt<sup>94</sup>. Eine neuere 2020 publizierte Studie aus China<sup>95</sup> findet diesen Zusammenhang nicht, hält jedoch eine frühe, zielgerichtete Antibiotikatherapie für entscheidend, um die durch resistente E.coli verursachten Kosten, zu beherrschen.

Gerade diese zielgerichtete Antibiotikatherapie wird durch ein frühzeitiges Screening ermöglicht. So lässt es sich auch erklären, weshalb sich in unserer Studie kein Unterschied in der Beatmungsdauer, postoperativen stationären Aufenthaltsdauer und Mortalität gezeigt hat.

### 5.1.3 MRGN-Klassifikation und Keimspektrum

Die Besiedlung mit MRE bei pädiatrischen Patienten wurde in einer polnischen Studie auf einer kinderherzchirurgischen Station untersucht<sup>96</sup>. Obwohl hier nicht nur auf MRGN Erreger, sondern ebenso auf VRE und MRSA gescreent wurde, konnten nur ESBL-Keime gefunden werden. Dies zeigt, weshalb diese Gruppe für kinder-kardiologische Patienten eine besondere Bedeutung hat.

Von 118 Patienten waren 16,1% mit einem ESBL-Keim besiedelt, wobei es sich bei einem Patienten um eine Mehrfachbesiedlung handelte. Das Keimspektrum zeigte 42% E.coli, 37% K.pneumoniae, 21% Enterobacter kobei und 5% E.cloacae. Ein Resistogramm wurde nicht angefertigt.

Zum Vergleich der MRGN-positiven Befunde bei einem Aufnahmescreening bieten sich außerdem zwei große Studien an deutschen Universitätskliniken mit 4376<sup>70</sup> bzw. 4013<sup>69</sup> Patienten an. In diesen Studien wurden jedoch nur rektale Abstriche gemacht und es



wurde nur auf Enterobakterien getestet. Pädiatrische Patienten wurden nicht getrennt ausgewiesen und die nur für pädiatrische Patienten relevante Klassifizierung als 2MRGN wurde nicht berücksichtigt.

Es waren 5,7% bzw. 3,7% der Patienten mit einem Enterobakterium der Stufe 3MRGN 0,1% und bzw. 0,1% mit einem Keim der Stufe 4MRGN besiedelt. Das Keimspektrum zeigte 76% bzw. 84% E.coli, 7% bzw. 13% Klebsiellen spp., 10% bzw. 2% Enterobacter spp, 7% bzw. 0,6% Citrobacter spp., 0,8 % bzw. 0,6% Hafnia alvei und nur in einer der beiden Studien 0,4% Proteus mirabilis.

In einer der beiden Studie zeigte sich zudem in 0,3% eine Besiedlung mit zwei gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation resistenten Keimen<sup>69</sup>.

In unserer Studie sehen wir eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der MRGN Keime, wobei E. coli der häufigste Keim, gefolgt von Klebsiellen und Enterobacteres sind und können somit feststellen, dass unsere Daten im Einklang mit der Studienlage stehen.

#### 5.1.3.1 *Escherichia coli*

In unserer Arbeit finden wir als häufigsten gramnegativen Keim im Screening E.coli.

E.coli sind Teil der physiologischen Darmflora des Menschen. Zugleich verursachen diese Bakterien Lebensmittelvergiftungen und sind laut ECDC der häufigste Erreger von Harnwegsinfekten und Sepsen in Europa<sup>97</sup>.

Betrachtet man diese Spezies unter dem Gesichtspunkt der Antibiotikaresistenz, gibt es häufig Resistenzen gegenüber  $\beta$ -Laktamen, welche auf plasmidkodierten  $\beta$ -Laktamasen beruhen. Über die Resistenz gegenüber Breitspektrum  $\beta$ -Laktamen wie Ampicillin oder Amoxicillin gehen die Extended Spectrum  $\beta$ -Laktamasen hinaus, welche auch gegen Cephalosporine der 3. Generation wie Cefotaxim oder Ceftazidim resistent sind. Diese ESBL-Resistenz würde laut RKI als 3MRGN klassifiziert<sup>33</sup>.

In unserer Arbeit zeigt sich eine gleichbleibende Anzahl an multiresistenten E.coli Isolaten über die Jahre 2012-2015. Während wir kein einziges Isolat der Stufe 4MRGN nachweisen konnten, zeigte sich eine Zunahme von 2MRGN und eine Abnahme von 3MRGN.

Aus unseren Daten geht nur die absolute Zahl der E.coli hervor, welche im MRGN-Screening positiv waren, nicht jedoch, wie hoch der prozentuale Anteil an allen getesteten E.coli war, da E.coli ein Teil der physiologischen Darmflora ist und dies so nicht sinnvoll wäre.

Die Entwicklung der Besiedlung durch multiresistente E.coli bei stationär behandelten Patienten lässt sich anhand der Daten des ARS des RKI für die Jahre 2008 bis 2014 für die gesamte Bundesrepublik nachvollziehen<sup>98</sup>. Für die darauffolgenden Jahre sind aus technischen Gründen noch keine Daten verfügbar. Da das ARS keine Daten für 2MRGN liefert, verbleibt uns der Vergleich mit 3MRGN und 4MRGN Isolaten. So sehen wir in diesem kurzen Zeitraum mehr als eine Verdopplung (+76%) der 3MRGN auf 8,6% aller getesteten Isolate auf Normalstation bzw. eine Verdopplung (+51%) auf 11,5% auf ITS. In dem von uns untersuchten Zeitraum sehen wir einen deutschlandweiten Anstieg an 3MRGN um 15% auf 8,6% auf Normalstationen und um 12% auf 11,5% auf ITS.

Der Anstieg an 3MRGN E.coli lässt sich in unseren Daten nicht reproduzieren. Wir sehen eine Abnahme der 3MRGN positiven E.coli um 29%. Hinsichtlich der 4MRGN E.coli sehen über denselben Zeitraum stets Werte <0,1% und auf Intensivstationen einen Höchstwert von 0,3% im Jahr 2014, was sich mit unseren Studienergebnissen deckt.

Diese internationale Perspektive hat für unsere Klinik aufgrund der großen Anzahl ausländischer Patienten eine besondere Bedeutung.

Im Vergleich mit den europaweiten Daten des ECDC<sup>99</sup> sehen wir für die Jahre 2012 bis 2015 eine leichte Zunahme der Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) von 11,9% auf 13,1%. Diese Entwicklung konnte auch für die Mehrzahl der teilnehmenden Länder für sich nachgewiesen werden. Wir sehen eine große internationale Streuung, wobei Island mit 1,7% am wenigsten und Bulgarien mit 38,5% am meisten Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) nachweisen konnte (s. Abb. 16).

Für Carbapenemresistenz (als Surrogat für 4MRGN) zeigt das ECDC Werte unter 0,1%, wobei sich kein richtungsweisender Trend zwischen den Jahren 2012 bis 2015 feststellen ließ. Während 22 Länder 2015 mit Carbapenemresistenz-Raten von unter 0,01%

meldeten, hatten nur zwei Länder, Griechenland und Rumänien, mit 1,2% bzw. 1,9% Werte über 1%.

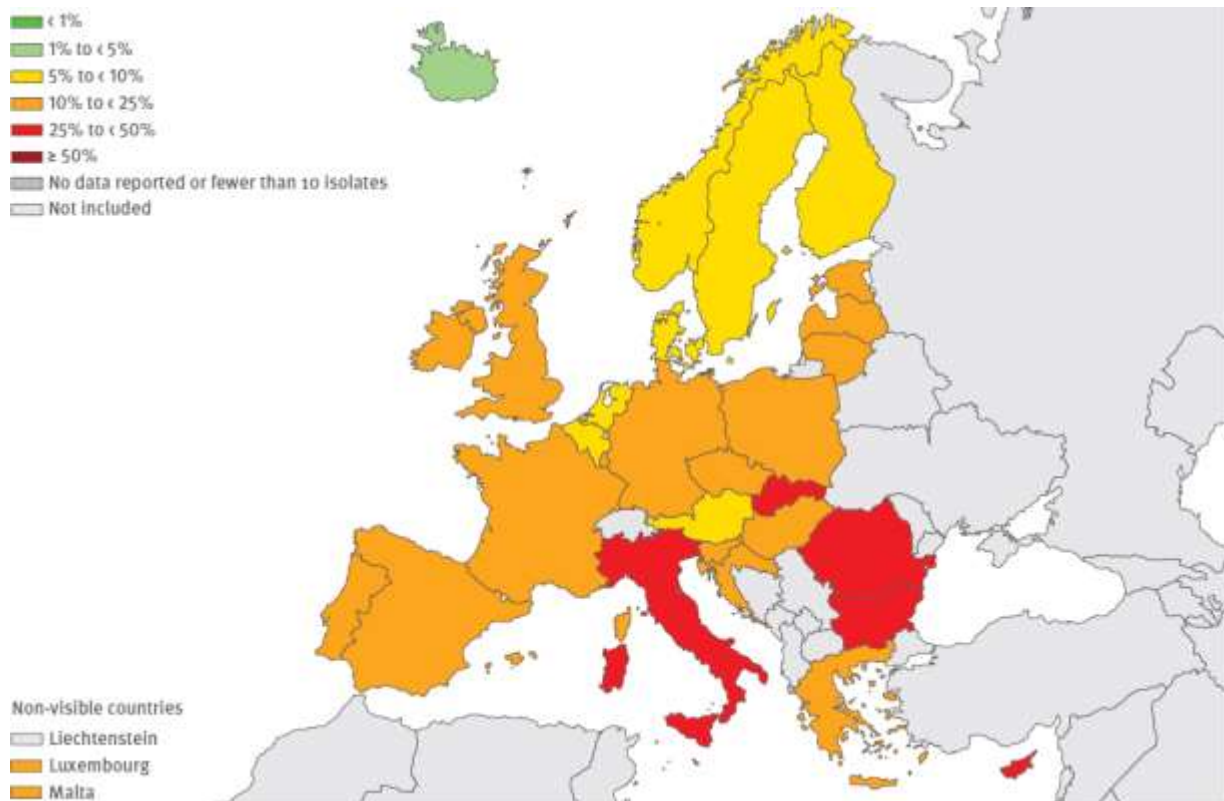


Abbildung 16: *Escherichia coli*. Prozentzahl an Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation nach Ländern Bildnachweis: European Center for Disease Control, 2015<sup>99</sup>

Über die Hälfte der MRGN positiven *E.coli* wurde jedoch bei Patienten aus Russland nachgewiesen, welche nicht in den Daten des ECDC erfasst wird.

In Russland liefert das Projekt AMRmap<sup>100</sup> des Instituts für antimikrobielle Chemotherapie der Smolensker Medizinischen Universität in Zusammenarbeit mit dem Föderalen Gesundheitsministerium Russland und der Überregionalen Gemeinschaft für Mikrobiologie und antimikrobielle Chemotherapie Daten zu Antibiotikaresistenzen, welche anhand der EUCAST-Richtlinien klassifiziert werden<sup>101</sup>.

Betrachten wir die Entwicklung der Antibiotikaresistenzen bei *E.coli* in Russland für die Jahre 2012 bis 2015 fällt eine ungleich höhere Prävalenz der Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) als in den Ländern der ECDC auf. Diese fällt von 82% 2012 zwar auf 72,5% bleibt im europäischen Vergleich jedoch sehr hoch. Schränken wir die Gruppe auf Patienten unter 18 Jahre ein, sehen wir einen Anstieg der Prozentzahlen von 75% auf 79%. Betrachten wir den gesamten

Zeitraum von 2012 bis 2015 können wir hinsichtlich der carbapenemresistenten (als Surrogat für 4MRGN) E.coli der Datenbank Prozentsätze von 0,6% bzw 1,6% für unter 18jährige entnehmen.

Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Daten überein, in denen der Anteil an MRGN positiven Befunden bei russischen Patienten höher war als bei Patienten aus Deutschland.

#### 5.1.3.2 *Klebsiella spp.*

Klebsiellen sind ebenfalls Bakterien der natürlichen Darmflora des Menschen. In Studien zu Klebsiellen, handelt es sich meist um die Spezies *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Andere Arten wie *Klebsiella oxytoca* (*K.oxytoca*) sind deutlich weniger relevant. Daher wird diese Spezies häufig nicht eigens aufgeführt. *K. pneumoniae* ist als einer der häufigsten Erreger für 6,7% der bakteriellen Sepsen<sup>102</sup> und 10,1% der nosokomial erworbenen Pneumonien<sup>103</sup> verantwortlich.

Klebsiellen sind aufgrund ihrer chromosomalen  $\beta$ -Laktamase intrinsisch resistent gegenüber Aminopenicillinen<sup>97</sup>. Ähnlich wie E.coli sind erworbene Resistenzen über Plasmide kodiert und scheinen diese besonders schnell aufzunehmen. So werden viele ESBL-Varianten zuerst in Klebsiellen entdeckt.

Während 3MRGN Klebsiellen laut ARS<sup>98</sup> bereits im Jahr 2009 einen Anteil von 13,16% erreichten, gab es im selben Jahr laut EARS<sup>104</sup> noch kein 4MRGN getestetes Isolat in Europa. Erstmals 2010 lag der Anteil an 4MRGN in Deutschland bei 0,1%.

In unserer Studie finden wir im Studienzeitraum über etwas mehr als drei Jahre eine Vervielfachung der multiresistenten Klebsiellen. Diese drückt sich im Anstieg der 3MRGN positiven Keime und den erstmalig im Jahr 2015 aufgetretenen Klebsiellen der Stufe 4MRGN aus.

Das ARS hat für den Zeitraum 2012 bis 2014<sup>98</sup> eine Zunahme von Klebsiellen der Stufe 3MRGN um 8,9% auf 9,8% getesteter Isolate der Normalstationen und um 7,6% auf

12,8% auf Intensivstationen. Für 4MRGN sehen wir einen Anstieg um 100% auf 0,6% auf Normal- und um 100% auf 1,8% Intensivstation.

Das ECDC zeigt für die Periode von 2012 bis 2015<sup>99</sup> einen Anstieg der Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) von 25,8% auf 30,3%, wobei die Unterschied zwischen den einzelnen Ländern von 0% in Island bis 75,0% in Bulgarien sehr groß ausfiel.

Ein ähnlicher Trend konnte für Erreger mit Carbapenemresistenz (als Surrogat für 4MRGN) gezeigt werden. Hier zeigte sich eine Zunahme von 6,2% im Jahr 2012 auf 8,1% 2015. Insgesamt 20 Staaten, also die Mehrheit- hatten Resistenzraten von unter 1%, fünf Länder zwischen 1 und 5%, drei Länder zwischen 5 und 15%. Weitere drei Länder – Griechenland, Italien und Rumänien – hatten hingegen mit 61,9%, 33,5% und 24,7% deutlich höhere Zahlen vorzuweisen (s. Abb. 16)

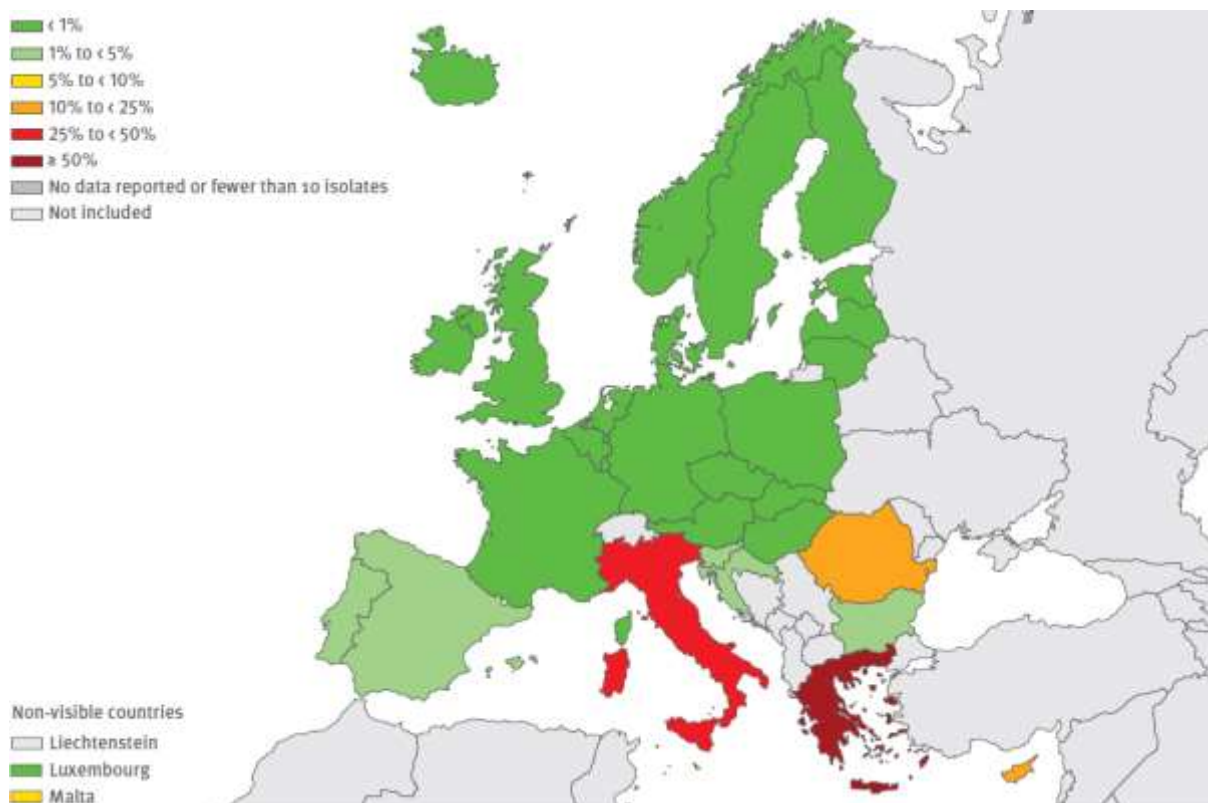


Abbildung 16: *Klebsiella pneumoniae*: Prozentzahl an Resistenzen gegenüber Carbapenemen nach Ländern. Bildnachweis: European Center for Disease Control, 2015<sup>99</sup>

Sowohl der Anstieg der Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) als auch Carbapenemresistenz (als Surrogat für 4MRGN) war zwischen 2012 und 2015 in allen teilnehmenden Ländern signifikant. Generell konnte ein Nord zu Süd/Ost Diskrepanz beobachtet werden, wobei östliche und südliche Länder höher Resistenzenraten berichteten.

Außerdem zeigt die Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE), dass gerade die resistenten Klebsiellen zu einer Problemsituation führen könnten<sup>105</sup>.

In der russischen Datenbank AMRmap<sup>100</sup> lassen sich für denselben Zeitraum für Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) stabile Zahlen von 92,4% 2012 und 91,8% 2015 finden, wobei bei unter 18 jährigen ein Anstieg von 25% auf 95,6% zu verzeichnen ist.

Hinsichtlich Klebsiellen mit Carbapenemresistenz (als Surrogat für 4MRGN) ist eine Zunahme von 2,5% auf 15,6% zu verzeichnen, während in der Kohorte der unter 18-jährigen die Häufigkeit 12,5% bzw. 16,7% beträgt.

In unserer Studie fanden wir zwei Klebsiellenbefunde der Stufe 4MRGN im Jahr 2015, die sich auf einen Patienten aus Deutschland und einen Patienten aus Russland verteilten. Auch dieser Befund bestätigt insofern die Studienlage, dass in unserer Klinik weniger Patienten aus Russland behandelt werden als aus Deutschland, aber in Russland der Carbapenemresistenz bei Klebsiellen verbreiteter ist als in Deutschland.

### 5.1.3.3 *Enterobacter cloacae*

Enterobacteres gehören bei 40-80% aller Menschen zur physiologischen Darmflora<sup>33</sup>. Das ARS zeigt keine eigene Statistik zur Multiresistenz für Enterobacteres. Jedoch sieht es für *E.cloacae* von 2012 zu 2015<sup>106</sup> für Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation einen Abfall von 30,8% aller Isolate auf 27,2% stationär, auf Intensivstationen gar von 36,6% auf 35,5%. Für Carbapenemresistenzen wurde ein gleichbleibender Anteil von 0,3% auf 0,4% der stationären Befunde ermittelt, auf Intensivstation ein Anstieg von 0,3% auf 0,6%.

Der in unseren Daten zu findende Anstieg über den Untersuchungszeitraum lässt sich anhand der Daten des ARS deutschlandweit nicht nachvollziehen.

Das ECDC führt die Daten zu Enterobacteres nicht eigens an.

In Russland sehen wir einen Abfall der 3MRGN positiven Enterobacteres von 82,6% auf 66,3 bei vergleichsweise hohen Anteilen an allen getesteten Isolaten. Enterobacteren der Stufe 4MRGN wurden nicht gefunden<sup>100</sup>. Eine genaue Aufschlüsselung nach Alter ist in diesem Fall aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich.

#### 5.1.3.4 *Citrobacter spp.*

Das ARS zeigt keine eigene Statistik zur Multiresistenz für Citrobacteres. Laut Daten des ARS<sup>106</sup> fiel für *C. freundii* die Anzahl an Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation von 26,1% auf 23,5% 2015, auf Intensivstationen von 39,2% auf 33,5%. Carbapenemresistenzen stiegen im selben Zeitraum von 0,2% auf 0,4% in der stationären Versorgung, auf Intensivstationen ebenso von 0,2% auf 0,4% an.

Den bei unserer Studienpopulation beobachteten Anstieg an multiresistenten Citrobacter-Isolaten können wir im deutschlandweiten Vergleich nicht finden.

Vom ECDC wurden Citrobacteres nicht eigens in den Berichten erwähnt.

Im russischen AMRmap<sup>100</sup> lassen sich für Citrobacteres Carbapenemresistenzen von 0% 2012 (n=4) und 0% 2015 (n=18) finden, Cephalosporinresistenzen sind bei 75% 2012 und bei 50% 2015. Aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe sind diese Daten jedoch nur bedingt repräsentativ.

#### 5.1.3.5 *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* ist intrinsisch gegen viele Antibiotikagruppen resistent, da diese die äußere Membran oft nicht überwinden können. So bleiben nur Fluorquinolone, Aminoglykoside, Carbapeneme und Polymyxine als Behandlungsoptionen.

Das ARS hat für den Zeitraum 2008 bis 2011 eine Abnahme von 3MRGN Acinetobacteren um 28,6% auf 14,1% getesteter Isolate der Normalstationen und um 31,9% auf 16,4% auf Intensivstationen. Für 4MRGN sehen wir einen Anstieg um 5,9% auf 10,7% auf Normal- und um 10,1% auf 21,5% auf Intensivstation<sup>98</sup>.

Von 2012 bis 2014 können aus technischen Gründen, welche durch das ARS nicht genauer erläutert werden, keine Daten geliefert werden. Dies bedeutet, dass die Daten unserer Studie nur bedingt vergleichbar sind. Es lässt sich jedoch über die Jahre ein leichter Anstieg der deutschlandweiten Prävalenz beobachten, welcher sich in unserer Studie widerspiegelt.

Aus den Daten des ECDC<sup>99</sup> erfahren wir, dass Acinetobacter hinsichtlich ihrer 3MRGN und 4MRGN Resistenzrate die größte Verteilungsbreite jeweils 0,0% in Belgien bis 94,9% bzw. 93,5% in Griechenland zeigen, wobei mehr als 14 Länder für die Periode von 2012 bis 2015 signifikante Trends zu einer höheren Resistenzrate zeigten, davon die Mehrheit Länder aus dem Baltikum, Ost- und Südeuropa. Aufgrund der zu Beginn niedrigen Rate an Einsendungen wurde kein europäischer Durchschnitt errechnet.

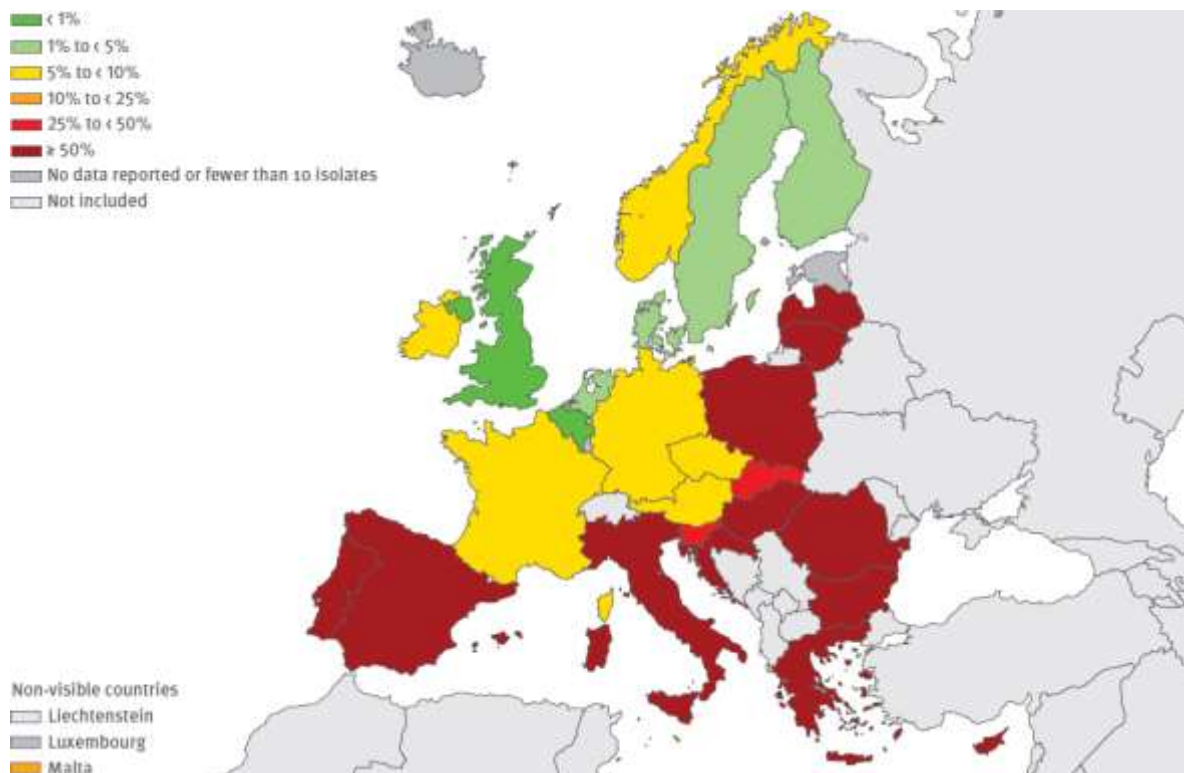


Abbildung 17: *Acinetobacter* spezies. Prozentzahl an Resistenzen gegenüber Carbapenemen nach Ländern. Bildnachweis: European Center for Disease Control. 2015<sup>99</sup>



In Russland ist die Rate an 3MRGN positiven Isolaten von 2012 bis 2015 von 93% auf 96,6% angestiegen<sup>100</sup>. Bei den Keimen der Stufe 4MRGN wird ein Anstieg von 69,4% auf 71,5% beschrieben. Bei Patienten unter 18 Jahren belaufen sich die Einsendungen pro Jahr im einstelligen Bereich, weshalb eine statistische Auswertung hinsichtlich des jährlichen Anstieges wenig aussagekräftig ist. In den Jahren zwischen 2012 und 2015 lag die Resistenz in dieser Altersgruppe für Isolate der Stufe 3MRGN bei 87,9% und für 4MRGN bei 66,8%.

#### 5.1.3.6 *Andere Enterobakterien*

Andere Enterobakterien verursachen deutlich seltener Infektion, daher sollen hier folgende Spezies zusammengefasst werden: *Citrobacter freundii* (*C. freundii*), *Citrobacter braakii* (*C. braakii*), *Proteus mirabilis* (*Proteus mirabilis*), *Proteus penneri* (*P. penneri*) *S. marcescens* (*S. marcescens*) und *Morganella morganii* (*M. morganii*).

Serratien sind unter den genannten noch die am häufigsten vertretenen Keime im Krankenhaus und machen bis zwischen 2 und 4% aller nosokomialen Pneumonien aus<sup>103</sup>. Für Katheter-assoziierte Sepsen konnte in einer Studie ein Anteil für 2,5% von Serratien und 0,4% für *C. freundii*, *M. morganii* und *P. mirabilis* errechnet werden<sup>107</sup>. In Studien haben sich Neugeborene als besonders vulnerabel für Serratien-Infektionen gezeigt<sup>108,109,110</sup>. Eine Sepsis kann in dieser Population eine Mortalität von bis zu 24% haben.

Das ARS zeigt keine eigene Statistik zur Multiresistenz für die von uns unter „andere Enterobakterien“ zusammengefassten Spezies. Sie ermittelte folgende Werte, wobei Carbapenemresistenz als Surrogat für MRGN4 und eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation als Surrogat für MRGN3 gewertet wurde<sup>106</sup>:

Spezies		2012		2015	
		Stationär	Intensiv	Stationär	Intensiv
<i>M. morganii</i>	MRGN3	15%	19,9%	21,41%	18,6%
	MRGN4	0,1%	0,2%	0,3%	0,2%
<i>P. mirabilis</i>	MRGN3	2,1%	2,6%	1,9%	1,9%
	MRGN4	0,0%	0,2%	0,0%	0,2%
<i>S. marcescens</i>	MRGN3	10%	20%	8%	8,5%
	MRGN4	0,2%	0,1%	0,4%	0,7%

Tabelle 9: Spezies nach Jahr, MRGN-Klassifikation und Normalstation / Intensivstation

In unserer Studie treten multiresistente Morganellen, Serratien und Proteus erstmalig 2015 auf. Eine deutschlandweite Parallele mit zumindest ansteigenden Zahlen können wir jedoch nur für *M. morganii* im stationären Bereich aus den Daten des ARS ablesen.

Vom ECDC wurden die Bakterien, welche wir unter andere Enterobakterien zusammenfassen nicht in den Berichten erwähnt.

Die Datenbank für die Russische Föderation liefert folgende Ergebnisse für die Gruppe der von uns als andere Enterobakterien klassifizierten Bakterien. Die Raten an Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (als Surrogat für 3MRGN) betrug 2012 46% und 2015 nur noch 34,5%, während die Carbapenemresistenzen (als Surrogat für 4MRGN) von 0% auf 1,2% anstiegen<sup>100</sup>.

#### 5.1.3.7 *Pseudomonas aeruginosa*

In der Datenbank des ARS lassen sich für Pseudomonaden der Stufe 3MRGN ein Anstieg um 35% auf 13,4% auf Intensivstationen und ein Anstieg um 14% auf 6,6% auf Normalstationen finden. Für als 4MRGN klassifizierte Keime liegt der Anstieg auf Intensivstationen um 7% auf 7,7% und auf Normalstationen bei 14% auf 3,2%<sup>98</sup>. Dieser Anstieg mag dazu geführt haben, dass in unserer Studie MRGN-positive Pseudomonaden nur in den letzten drei Quartalen 2015 gefunden wurden.

ECDC zeigt eine Abnahme europaweit ermittelter Resistenzdaten von Isolaten der Stufe 3MRGN von 6,6% aller Isolaten auf 5,7% aller Isolaten und bei Pseudomonaden, welche

als 4MRGN klassifiziert wurden von 6,5% aller Isolate auf 5,3 % aller Isolate<sup>99</sup>. Es gab jedoch keinen europaweiten signifikanten Trend bei resistenten Isolaten der Stufe 3MRGN. Die internationalen Schwankungen lagen zwischen 0% in Island und 65,9% in Rumänien. Allerdings konnten signifikant mehr Resistenzen für 3MRGN in Ungarn und Portugal ermittelt werden.

Auch bei Keimen der Stufe 4MRGN war europaweit kein signifikanter Trend zu verzeichnen. Die Resistenzlage schwankt zwischen 0% in Island und 66,3% in Rumänien. Signifikant mehr Isolate der Stufe 4MRGN wurden in Kroatien, Ungarn, Polen und Spanien befundet.

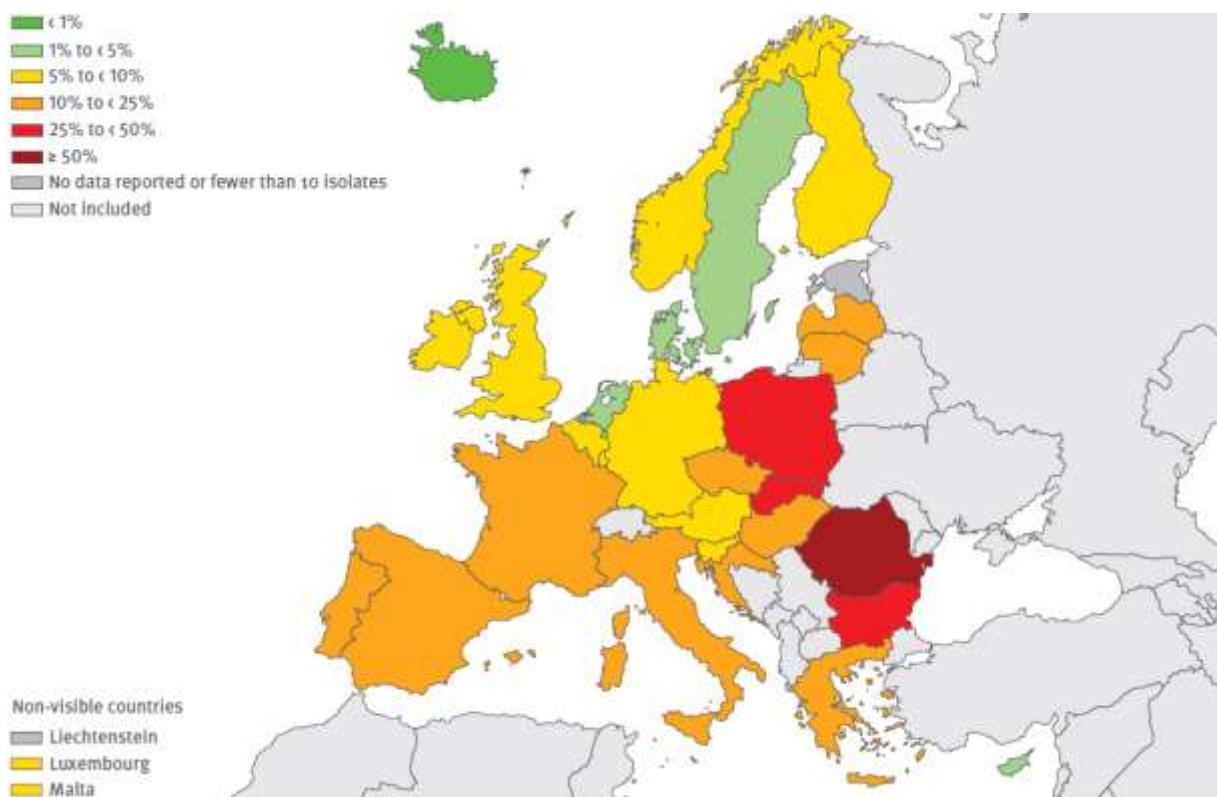


Abbildung 18: *Pseudomonas aeruginosa*. Prozentzahl an Resistenzen gegenüber Ceftazidim nach Ländern. Bildnachweis: European Center for Disease Control, 2015<sup>99</sup>

In Russland stieg die Anzahl 4MRGN positiver Pseudomonaden von 2012 bis zum Jahr 2015 von 60,6 auf 73% an; bei Patienten unter 18 Jahren gar von 46,7% auf 69,4%<sup>100</sup>.

Die Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin oder Cefalosporinen der 3. Generation betragen zu allen Zeitpunkten und in allen Altersklassen 100%. Da sich MRGN-positive

Pseudomonaden in unserer Studie nur bei Patienten aus Deutschland fanden, können wir hierzu keinen Vergleich ziehen.

#### 5.1.4 Abstrichlokalisation

In der zuvor besprochenen polnischen Studie<sup>96</sup> wurden 22% der gefundenen ESBL-Keime im Rektalabstrich, 8% in der Leiste, 6% im Pharynx und 2% in der Nase gefunden. In einer belgischen Studie gelang der Nachweis von 3MRGN Enterobakterien bei 80% im Perineal-Abstrich, 33% im Urin, 40% im Respirationstrakt und 31% im Rachenabstrich<sup>111</sup>. Auch in unserer Studie fanden wir MRGN-Keime am häufigsten im Rektalabstrich.

Für *P. aeruginosa* konnte im Screening für rektale Abstriche eine Sensitivität von 83% und für Abstriche des Oropharynx eine Sensitivität von 96% ermittelt werden<sup>112</sup>. In unseren Studien fanden wir *P. aeruginosa* hingegen nur im Rachenabstrich.

Laut RKI gibt es jedoch keine systematisch ermittelten Daten zur Lokalisation und deren Häufigkeit bei Enterobacteres kolonisierten oder infizierten Patienten<sup>33</sup>.

## 5.2 Analyse der Fontangruppe

### 5.2.1 MRGN-Klassifikation und Keimspektrum

Wir sehen mit 21% eine deutliche höhere Anzahl an MRGN-positiven Patienten als in unserer Gesamtgruppe und den genannten vergleichbaren Studien.

Was das Keimspektrum betrifft, sehen wir eine ähnliche Verteilung im Vergleich zur Gesamtgruppe, obwohl aufgrund der geringeren Gruppengröße die Aussagekraft der Verhältnisse nicht überschätzt werden darf.

### 5.2.2 Präoperative Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung

Als Risikofaktoren für eine Besiedlung mit den bei uns im Screening gefundenen MRE sind für *E.coli* eine vorangegangene Antibiotikatherapie<sup>113</sup> und eine lange Hospitalisation<sup>113</sup>.

Für Klebsiellen sind eine vorangegangene Antibiotikatherapie und vorhergehende Operationen<sup>114,115</sup> ist ebenso wie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowohl für eine Infektion mit 3MRGN-<sup>116,117</sup> als auch mit 4MRGN-Isolaten<sup>118,119,120</sup> ein Risikofaktor, wobei Neugeborene eine besondere Risikogruppe darstellen<sup>121</sup>. Ein besonderer Risikofaktor für 4MRGN-Phänotypen ist der Aufenthalt in einem Risikogebiet von außerhalb<sup>73,74,75</sup>, aber auch innerhalb Europas<sup>76,77</sup>.

In Studien zu Enterobacteres konnte Beatmung und Aufenthalt auf einer Intensivstation<sup>122</sup>, vorausgegangener Krankenhausaufenthalt und Gabe von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika<sup>123</sup> als unabhängiger Risikofaktor für die Besiedlung mit 3MRGN Enterobacter gefunden werden. Für die Entwicklung einer Resistenz während des stationären Aufenthaltes zeigt eine Studie die Gabe von Breitspektrum-Cephalosporinen<sup>124</sup>. Wohingegen auf einer neonatologischen Station die Gabe von 3. Generation Cephalosporinen die Resistenzentwicklung nicht beeinflusste<sup>125</sup>.

Da es sich bei unserer Patientengruppe um Patienten handelt, welche allesamt bereits Voroperationen, Krankenhausaufenthalte und Antibiotikatherapie erhalten haben, sind sich besonders gefährdet, was auch den hohen Anteil an MRGN-positiven im Vergleich zur Gesamtgruppe erklärt.

Ein bedeutender Risikofaktor, nämlich der Aufenthalt im Ausland konnte ebenso in der Fontangruppe gezeigt werden.

Ein dominanter linker Ventrikel, ein Faktor für einen günstigen postoperativen Verlauf im Gegensatz zum dominanten rechten Ventrikel, war in unserer Studie mit einem positiven MRGN-Befund assoziiert. Eine prospektive Analyse könnte helfen zu klären, wie dieser Zusammenhang zu erklären ist.

### 5.2.3 Intra- und postoperative Risikofaktoren für das Auftreten einer NI

Nach einer Operation unter HLM ist ein Aufenthalt auf ITS notwendig und wie Behnke M. et al. beschreiben, das Risiko auf ITS höher, eine NI zu bekommen<sup>9</sup> und die Länge des Aufenthalts ein Risikofaktor für eine NI nach kardiochirurgischen Eingriffen<sup>126,127</sup>. Das Risiko für eine ventilationsassoziierte Pneumonie liegt laut einer Studie zwischen 6,6% nach kinderherzchirurgischen Eingriffen, wobei gramnegative Keime am häufigsten sind. Risikofaktoren sind eine erhöhte Beatmungsdauer, ein einliegender ZVK und jüngeres Alter<sup>41</sup>. Die beatmungsassoziierte Pneumonie ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden<sup>41</sup>.

Außerdem können Pleuraergüsse<sup>128</sup> Folge der Beatmung während eines kardiochirurgischen Eingriffs sein. Eine komplizierende Infektion des Pleuraergusses wird als Pleuraempyem bezeichnet und ist mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert<sup>129</sup>.

Keiner der Risikofaktoren trat bei MRGN-positiven Patienten in unserer Studie häufiger auf, sodass sie ein Unterschied im postoperativen Verlauf nicht darauf zurückzuführen wäre.

### 5.2.4 Antibiotikatherapie

Wir hätten erwartet, dass sich die Dauer der antibiotischen Therapie zwischen MRGN-positiven und MRGN-negativen Patienten nicht unterscheidet, was sich bestätigt hat. Jedoch hätten wir erwartet, dass durch das Aufnahmescreening und die Erregeridentifikation der Einsatz von Carbapenemen bei MRGN-negativen Patienten verkürzt wäre, da in diesem Falle von einer Eskalation der antibiotischen Therapie abgesehen würde. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht gezeigt werden. Womöglich liegt es am seltenen Einsatz von Carbapenemen und der relativ kleinen Studiengruppe. Andererseits könnte die Absenz einer MRGN-Besiedlung als Indikator nicht schwer genug gewichtet worden sein, um sich bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion und Sepsis gegen den Einsatz mit Carbapenemen zu entscheiden. Auch hier könnte eine prospektive Analyse helfen zu klären, wie die Entscheidung getroffen wird.

### 5.2.5 Mortalität und Morbidität

Zum Vergleich von Mortalität und Morbidität und dem Einfluss einer MRGN-Besiedlung allein bei Fontanpatienten gibt es in der Literatur keine Daten. Daher verweisen wir auf die in der Diskussion der Gesamtgruppe genannten Studien. Da wir auch bei den Fontanpatienten keine Unterschiede in der Mortalität und den zur Morbidität erfassten Parametern sehen, ziehen wir auch hier den Schluss, dass dies in unserem Screening und Hygienemaßnahmen begründet ist.

## 5.3 Präventionsmaßnahmen

Hinsichtlich der Evaluation der Präventionsmaßnahmen stellt sich die Frage, wo die von uns gefundenen Keime vorkommen, wie wahrscheinlich sie sich im stationären Setting ausbreiten und welche wissenschaftlich gesicherten Methoden es gibt, einen Ausbruch und eine weitere Ausbreitung der Keime zu verhindern. Dies kann sich von Keim zu Keim erheblich unterscheiden.

### 5.3.1 E.coli

Laut RKI<sup>33</sup> dominiert die Verbreitung von E.coli und ihren antibiotikaresistenten Stämmen über kontaminierte Lebensmittel und im häuslichen Umfeld, wobei die nosokomiale Infektion vergleichsweise selten auftritt. In den meisten Fällen handelt es sich um eine klonale Vermehrung<sup>130,131</sup>. Der Infektionsweg ist in der Regel fäkal-oral. So sind mithin die stärksten Risikofaktoren für den Erwerb eines 3MRGN E.coli die kontaminierte Nahrungsaufnahme.

Studien zur Übertragung in Krankenhäusern von antibiotikaresistenten E.coli konnten für ESBL-Isolate zeigen, dass die nosokomiale Reproduktionsrate als deutlich  $<1$  zu beurteilen ist<sup>80,132</sup>.

Einerseits ist für eine nosokomiale Verbreitung das Nichteinhalten der Basishygiene ein bedeutender Risikofaktor<sup>133</sup>. Der Nutzen einer Einzelzimmerunterbringung ließ sich andererseits in der Endemie-Situation bisher nicht beweisen<sup>134</sup>, wohingegen diese Maßnahme im Falle eines Ausbruches im Zusammenspiel mit weiteren Vorkehrungen erfolgreich war<sup>135</sup>.

Noch sind Carbapenemresistenzen *E.coli* in Deutschland und Europa extrem selten, jedoch könnte ein Anstieg der ESBL-Prävalenz zu einem höheren Verbrauch an Carbapenemen führen und so das Auftreten von Carbapenemresistenzen begünstigen. Um gegen diese Gefahr gewappnet zu sein, veröffentlichte das ECDC im Jahr 2016 eine Handlungsempfehlung zur CRE<sup>104</sup> mit Update 2018 und ein Review zur Effektivität von präventiven Maßnahmen zur Verhinderung von grenzüberschreitenden Keimübertragungen<sup>136</sup>. Es wurde empfohlen, alle Patienten aus dem Ausland – unabhängig des Ursprungslandes – auf eine Kolonisierung zu screenen und bis zum negativen Befund zu isolieren.

	Verbreitung überwiegend klonal	Reproduktion im Krankenhaus	Krankenhaus-assoziierte Verbreitung in Deutschland	Infektionsrate	Gegenüber sensiblen Isolaten erhöhte Mortalität	Über Standardhygiene hinausgehende Maßnahmen
3MRGN <i>E. coli</i>	Nein	<1	Nein	30 %	Ja	Ja (Risikobereiche)
4MRGN <i>E. coli</i>	Ja	Ungenügende Daten	Ja	Keine Daten	Ja <sup>1</sup>	Ja (alle Bereiche)
3MRGN <i>Klebsiella</i> spp.	ungeklärt	<1	Ungenügende Daten	10 bis 20 %	Ja	Ja (mindestens Risikobereiche)
4MRGN <i>Klebsiella</i> spp.	Ja	Oft >1	Ja	40 bis 80 %	Ja	Ja (alle Bereiche)
3MRGN <i>Enterobacter</i> spp.	Nein	<1	Nein	10-20 %	Nein	Nein
4MRGN <i>Enterobacter</i> spp.	Ja	Ungenügende Daten	Ja	Keine Daten	Ja	Ja (alle Bereiche)
andere 3MRGN Enterobakterien	Nein (Ausnahme <i>Serratia</i> spp.)	Ungenügende Daten	Nein	Keine Daten	Ungenügende Daten	Nein
andere 4MRGN Enterobakterien	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten	Ja (alle Bereiche) <sup>2</sup>
3MRGN <i>P. aeruginosa</i> <sup>3</sup>	Klonale und nicht-klonale Verbreitung beschrieben	Nach Stamm, sowohl <1 als auch > 1	Einige Stämme	15 bis 25 %	Ja	Ja (Risikobereiche)
4MRGN <i>P. aeruginosa</i> <sup>3</sup>	Klonale und nicht-klonale Verbreitung beschrieben	Nach Stamm, sowohl <1 als auch > 1	Einige Stämme	15 bis 25 %	Ja	Ja (alle Bereiche)
3MRGN <i>A. baumannii</i>	Ja	Oft >1	Ungenügende Daten	Ca. 20 %	Ungenügende Daten	Ja (mindestens Risikobereiche)
4MRGN <i>A. baumannii</i>	Ja	Meist >1	Ja	Ca. 20 %	Ja	Ja (alle Bereiche)

<sup>1</sup> Analogieschluss aus Daten für 3MRGN *E. coli* bei derzeit noch ungenügenden Daten

<sup>2</sup> Die Empfehlung ergibt sich aus einem Analogieschluss zu *Enterobacter* spp.

<sup>3</sup> Die publizierten Daten erlauben derzeit keine Unterscheidung zwischen 3MRGN *P. aeruginosa* und 4MRGN *P. aeruginosa*. Die Eingruppierung erfolgt daher in Analogie zu den anderen Erregern und aufgrund der extrem eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten bei 4MRGN *P. aeruginosa*.

Abbildung 19: Ausbreitung und Präventionsmaßnahmen von MRGN-Keimen laut KRINKO. Bildnachweis: KRINKO, 2012<sup>33</sup>



### 5.3.2 Klebsiella spp.

Die nosokomiale Reproduktionsrate von Klebsiellen scheint laut einer Studie eines deutschen Universitätsklinikums mit 0,05 niedrig zu sein<sup>137</sup>.

Eine Analyse der Outbreak-Datenbank durch die KRINKO ergab, dass Klebsiellen „in der großen Mehrzahl der Fälle direkt oder indirekt von Person zu Person übertragen werden<sup>33</sup>“. In einer Studie in einem New Yorker Krankenhaus konnte auf Intensivstationen die Inzidenz von carbapenemresistenten Klebsiellen durch Kohortenisolierung, Betreuung durch zugeordnetes Pflegepersonal und Maßnahmen zur Erhöhung der Compliance der Basishygiene<sup>138</sup> gesenkt werden. Eine Studie in französischen Kinderkrankenhäusern konnte zeigen, dass auch die Inzidenz von ESBL-Klebsiellen durch Screening, Barrieremaßnahmen und Einzelunterbringung rückläufig war<sup>139</sup>. In dem vom ECDC veröffentlichten Schreiben zur Prävention der Verbreitung von CRE wird empfohlen, alle Patienten aus internationalen Krankenhäusern zu screenen und bis zum negative Befund zu isolieren<sup>104</sup>.

In einer niederländischen Studie mit 18 Krankenhäusern wurde der adjustierte Übertragungs-Index von multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit 0,0 bis 0,2 angegeben<sup>132</sup>. Laut RKI ist aus der aktuellen Studienlage eine Übertragung unter stationären Patienten mit einer Reproduktionsrate von  $<1$  als eher selten zu erachten<sup>33</sup>.

### 5.3.3 Enterobacter spp., Citrobacter spp. und andere Enterobakterien

Hinsichtlich des Auftretens einer Enterobacter-Sepsis hatten bei Neugeborenen Rektal- und Nasopharyngeal-Screeningabstriche keinen Vorhersagewert<sup>140</sup>. Außerdem war in einer kanadischen Studie ein rektales Aufnahmescreening auf 3MRGN Enterobakterien in der endemischen Situation und eine Einzelzimmerunterbringung bei positivem Befund nicht kosteneffektiv<sup>141</sup>.

Das RKI urteilt, „während für Serratien eine Persistenz einzelner Klone im Krankenhaus beschrieben ist, gibt es keine dringenden Hinweise darauf, dass eine Krankenhaus-

assoziierte Verbreitung von *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., oder *M. morganii* vorliegt. Eine Reproduktionsrate lässt sich nicht abschätzen<sup>33</sup>.

Das RKI empfiehlt aufgrund der spärlichen Daten Präventionsmaßnahmen in Anlehnung an die Empfehlungen zu *Enterobacter* spp<sup>33</sup>.

#### 5.3.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Zur Prävention von Infektionen führten bei bekannter Besiedlung mit Pseudomonaden Einzelzimmer, Schulung des Personals, Barrieremaßnahmen<sup>142</sup>, Händehygiene<sup>143</sup> und Leitungswasserkontrolle<sup>143,144</sup>. Ein Screening war in der Ausbruchssituation erfolgreich<sup>145</sup>.

#### 5.3.5 *Acinetobacter baumannii*

Hinsichtlich der Reproduktionsrate und klinischen Manifestation einer Besiedlung mit *A. baumannii* gibt es nur sehr wenige Daten, das RKI schätzt daher, dass besiedelte Patienten „unter unkontrollierten Bedingungen für ca. 2 bis 3 weitere Patienten eine Quelle“ darstellen können und „ein erheblicher Teil der Patienten asymptomatisch“ bleibt<sup>33</sup>.

Das RKI konstatiert, dass „die Übertragung von *A. baumannii* durch direkten und indirekten Kontakt zu Quellen aus der belebten und (...) unbelebten Umgebung des Patienten“ erfolgt<sup>33</sup>. Hingegen konnte in einer prospektiven Studie keine Korrelation zwischen dem Nachweis bei Patienten und besiedeltem Personal festgestellt werden<sup>146</sup>. Ausbrüche von *A.baumannii* führen statistisch häufiger als andere Bakterien dazu, dass Stationen geschlossen werden<sup>147</sup>.

Gerade die Tatsache, dass *A. baumannii* auf Oberflächen lange überleben, macht deren Desinfektion besonders wichtig. So konnte in einer Studie bewiesen werden, dass die Vorbelegung mit einem kolonisierten Patienten einen unabhängiger Risikofaktor darstellte<sup>148</sup>.

Daher empfiehlt auch das RKI, dass Flächen mit häufigem Handkontakt und Fußböden täglich desinfiziert werden müssen<sup>149</sup>.

Bei MRGN4 *A. baumannii* führte in einer Studie die Isolierung von Indexpatienten, sowie ein Screening der Kontaktpatienten mit Isolierung bis zum negativen Befund zu einem Rückgang an positiven Nachweisen<sup>150</sup>.

Wir stellen fest, dass die Präventions- und Hygienemaßnahmen im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen des nationalen Referenzzentrums stehen.

## **6 Limitationen**

Als grundlegende Limitation der Aussagekraft der Studie lässt sich ihr größtenteils retrospektiver Charakter nennen, die relativ kleine Fallzahl, die Single-Center-Modalität. Eine prospektiv angelegte Studie wäre erstrebenswert.

Außerdem ist der in der Methodik erwähnte Laborwechsel zu bedenken. Dieser fand im Jahr 2015, dem letzten Jahr der Datenerfassung statt. Trotz der europaweiten EUCAST Standards der Resistenztestung ist ein Einfluss auf die Ergebnisse der Studie durch unterschiedliche Arbeitsprozesse der beiden Laboratorien nicht auszuschließen.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

In meiner Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz einer Besiedlung mit MRGN-Keimen bei der besonders vulnerablen Gruppe der pädiatrischen Patienten mit AHF ebenso wie in den Studien der nationalen und europäischen Referenzzentren zunimmt. Kinderkardiologische Patienten sind aufgrund von Voroperationen und längeren Krankenhausaufenthalten einem höheren Risiko sowohl für eine Besiedlung mit einem MRGN-Keim als auch für NI ausgesetzt. In meiner Arbeit postuliere ich, dass wir durch Maßnahmen wie das Aufnahmescreening, die darauffolgende Quarantäne, die Kohortierung und erregeradaptierten Hygienemaßnahmen den Einfluss der MRGN-Besiedlung auf Mortalität und Morbidität minimieren können. Wir sehen in meiner Studie in der Gesamtgruppe der unter HLM operierten Patienten und ebenso bei den nach Fontan operierten Patienten hinsichtlich Mortalität und Morbidität keinen signifikanten Unterschied zwischen MRGN-positiven und MRGN-negativen Patienten fand.

Außerdem konnte ich zeigen, dass es eine Korrelation zwischen Patienten aus einem MRNG-Risikogebiet und einer MRGN-Besiedlung gibt. Dies hat für Patienten, die aufgrund ihrer schwerwiegenden Pathologie besonders vulnerabel sind und gleichzeitig für die Therapie aus einem Risikogebiet in eine andere kinderkardiochirurgische Klinik verlegt werden müssen, eine große Bedeutung. Nicht nur gilt es diese Patienten zu schützen, sondern auch eine Ausbreitung der MRGN-Keime zu verhindern, sodass wir die von uns durchgeführten Hygienemaßnahmen empfehlen können.

Gerade im Hinblick auf die Zunahme von 4MRGN-Keimen ist es wichtig unsere Diagnostik zu verbessern und die Zeit zwischen Abstrich und Erregerklassifikation zu verkürzen, um die Quarantänezeit zu verringern und die entsprechenden Hygienemaßnahmen wie etwa die Kohortierung frühzeitig umsetzen zu können.

Die Unterscheidung, ob eine systemisch inflammatorische Antwort durch den Einsatz der HLM oder durch eine Sepsis bedingt ist, stellt eine große Herausforderung im postoperativen Management dar. Hier liegt die Hoffnung auf laborchemischen Markern, um diese voneinander unterscheiden zu können. So könnte der Einsatz von Antibiotika reduziert und so zur Verbesserung der Resistenzlage beigetragen werden.

Eine multizentrische Analyse sowohl der Hygienemaßnahmen als auch der Grundlagen der Diagnosestellung und Therapieentscheidung bei Sepsisverdacht nach

kinderherzchirurgischen Eingriffen könnte zu weiteren Handlungsempfehlungen beitragen.

## Literaturverzeichnis

1. Der Spiegel. Multiresistente Keime - Mehr Tote durch Keime als durch Krebs[Internet]. accessed 10.10.2018 at: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/multiresistente-keime-mehr-tote-durch-keime-als-durch-krebs-a-1036778.html>.
2. Stuttgarter Zeitung. Krankenhauskeime - Neue Regeln für Beweislast im Krankenhaus [Internet]. Accessed 10.10.2018 at <https://www.stuttgarter-zeitung.de/inhalt.krankenhauskeime-neue-regeln-fuer-beweislast-im-krankenhaus.16512e4e-6463-427b-83cb-df6854cd878f.html>.
3. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 20 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist.
4. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut . Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions- Surveillance-System (KISS-Definitionen), Berlin 2016.
5. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–32.
6. EMPFEHLUNG DES RATES vom 9. Juni 2009 zur Sicherheit der Patienten unter Einschluss der Prävention und Eindämmung von therapieassoziierten Infektionen (2009/C 151/01).
7. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* *Epidemiol Bull.* 2011;(19):164–5.
8. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LAP, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B. Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(38):627–33.
9. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(50):851–7.
10. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, Fätgenheuer G. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern - Häufigkeit und Sterblichkeit. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2016;141(6):421–7.
11. World Health Organization (Who). Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. *WHO Libr Cat Data.* 2011;40.

12. ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Report on the state of communicable diseases in the EU and EEA/EFTA countries. European centre for disease prevention and control. 2008.
13. ECDC. Antimicrobial resistance and healthcare associated infections [Interent] accessed 04.08.2019 at: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-are/disease-programmes/antimicrobial-resistance-and-healthcare-associated>.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn S, Alvarado M, Anderson R, Anderson L, Andrews K, Atkinson C, Baddour L, Barker-Collo S, Bartels D, Bell M, Benjamin E, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh S, Coffeng L, Dolan S, Colquhoun S, Colson K, John Condon, Connor M, Cooper L, Corriere M, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, Couser W, Cowie B, Criqui M, Cross M, Dabhadkar K, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais D, Dharmaratne S, Dorsey E, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin P, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman A, Forouzanfar M, Fowkes F, Franklin R, Fransen M, Freeman M, Gabriel S, Gakidou E, Gaspari F, Gillum R, Gonzalez-Medina D, Halasa Y, Haring D, Harrison J, Havmoeller R, Hay R, Hoen B, Hotez P, Hoy D, Jacobsen K, James S, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton L, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz S, Ohno S, Mabweijano J, MacIntyre M, Mallinger L, March L, Marks G, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi B, McAnulty J, McDermott M, McGrath J, Mensah G, Merriman T, Michaud C, Miller, Ted R Miller M, Mock C, Mocumbi A, Mokdad A, Moran A, Mulholland K, Nair M, Naldi L, Narayan V, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer S, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian J, Rivero A, Padilla R, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope 3rd C, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm J, Rein D, Remuzzi G, Rivara F, Roberts T, De León F, Rosenfeld L, Rushton L, Sacco R, Salomon J, Sampson U, Sanman E, Schwebel D, Segui-Gomez M, Shepard D, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor J, Thomas B, Tleyjeh I, Towbin J, Truelsen T, Undurraga E, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner G, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock M, Weintraub R, Wilkinson J, Woolf A, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez A, Murray C, AlMazroa M, Memish Z. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
15. The European health report 2012: charting the way to well-being. Executive summary.



- Salut E Soc. 2014;
16. Gordon A. Classic pages in obstetrics and gynecology. Alexander Gordon. A treatise on the epidemic puerperal fever of Aberdeen. London, G.G. and J. Robinson, 1795. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;
  17. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1(DEC).
  18. Hemminki E, Paakkulainen A. The effect of antibiotics on mortality from infectious diseases in Sweden and Finland. *Am J Public Health.* 1976;66(12):1180–4.
  19. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, Goosens M M , Vaerenberg S, Hopkins S, Catry B, Monnet D L, Goosens M, Suetens C. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Vol. 17, *Eurosurveillance.* 2012. 1–16 p.
  20. Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 50 years of a superbug. Vol. 41, *American Journal of Infection Control.* 2013. p. 448–51.
  21. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum beta-Lactamases : a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev [Internet].* 2005;18(4):657–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105419>
  22. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). *Eur Comm.* 2016;
  23. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2011 Teil I Nr. 41, ausgegeben zu Bonn am 3. August 2011.*
  24. Final Report by the Federal Government on the G7 Presidency 2015.
  25. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO Press [Internet]. Accesed 28.01.2015 at: [http://www.who.int/drugresistance/global\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/)
  26. CDU, CSU, SPD. Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD. *Dtsch Bundestag.* 2018;
  27. Schwarz S. GERMAP 2008 - Resistance monitoring in Germany: Antibiotic use and occurrence of resistance in veterinary medicine. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2009. p. 51–2.
  28. European Commission. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. 2011.
  29. in Annex 1 of Commission Decision 2000/96/EC on the communicable diseases to be

- covered by the Community network under Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council on serious cross-border threats to health.
30. für Gesundheit B. DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Bundesgesundheitsministerium. 2018.
  31. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.2015
  32. Frankfurter Allgemeine Zeitung, Pandemiegefahr durch MRSA-Bakterien - Warnungen vor neuem Superkeim. Accessed 12.10.2018 at <https://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/pandemiegefahr-durch-mrsa-bakterien-warnungen-vor-dem-neuen-superkeim-1547223.html>.
  33. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2012;
  34. García H, Cervantes-Luna B, González-Cabello H, Miranda-Novales G. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease. *Pediatr Neonatol*. 2018;
  35. Vinocur JM, Menk JS, Connett J, Moller JH, Kochilas LK. Surgical volume and center effects on early mortality after pediatric cardiac surgery: 25-year north american experience from a multi-institutional registry. *Pediatr Cardiol*. 2013;
  36. Harder EE, Gaies MG, Yu S, Donohue JE, Hanauer DA, Goldberg CS, Hirsch JC . Risk factors for surgical site infection in pediatric cardiac surgery patients undergoing delayed sternal closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;
  37. Turcotte RF, Brozovich A, Corda R, Demmer RT, Biagas K V., Mangino D, Covington L, Ferris A, Thumm B, Bacha E, Saiman L. Health Care-Associated Infections in Children After Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2014;
  38. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and Surgical Care Improvement Projects: National initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clinical Infectious Diseases*. 2006.
  39. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Hiran F, Bridges C. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice. *Ann Thorac Surg*. 2007;
  40. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a

- pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics*. 2008;
41. Shaath GA, Jijeh A, Faruqi F, Bullard L, Mehmood A, Kabbani MS. Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2014;
  42. Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB. Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;
  43. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: A review. *American Journal of Medical Genetics*. 1990.
  44. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, Zackau E, Emanuel B, Vermeesch J, Morrow B, Scambler P, Bassett A. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;
  45. Xindi Y, Maolin C, Xu L, Yiwei C, Zedong H, Haibo Z, Wang W. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease. *BMC Infect Dis J*. 2020.
  46. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2008;
  47. Biondi EA, Mischler M, Jerardi KE, Statile AM, French J, Evans R, Lee V, Chen C, Asche C, Ren J, Shah S. Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia. *JAMA Pediatr*. 2014;
  48. Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019.
  49. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, Gavric M, Lawandi A, Jinah R, Saeed Z., Demir K, Huang K, Mahpour A, Shamatutu C, Caya C, Troquet J, Clark G, Yansouni C, Sweet D. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019;
  50. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, Zimmermann K, Hahnenkamp K, Rehberg S, Kuhn S-O. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;
  51. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005.

52. Rossaint J, Berger C, van Aken H, Scheld HH, Zahn PK, Rukosujew A, Zarbock A. Cardiopulmonary Bypass during Cardiac Surgery Modulates Systemic Inflammation by Affecting Different Steps of the Leukocyte Recruitment Cascade. *PLoS One*. 2012;
53. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In: *Annals of Thoracic Surgery*. 2003.
54. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of Congenital Heart Defects in Metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr*. 2008;
55. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK, Culbertson CB, MacDonald MJ, Lamberti JJ, Reinhartz O, Mainwaring RD, Francis PD, Malhotra SP, Gremmels DB, Suleman S, Hanley FL The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: Early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;
56. Ovroutski S, Sohn C, Miera O, Peters B, Alexi-meskishvili V, Hetzer R, Berger F, Hüber M. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: A single-centre experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2013;
57. Ovroutski S, Sohn C, Barikbin P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Hübner M, Ewert P, Hetzer R, Berger F. Analysis of the risk factors for early failure after extracardiac fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2013;
58. Chiu SN, Shao PL, Wang JK, Chen HC, Lin MT, Chang LY, Lu CY, Lee PI, Huang LM, Wu MH. Severe bacterial infection in patients with heterotaxy syndrome. *J Pediatr*. 2014;
59. Looma RS, Geddes GC, Basel D, Benson DW, Leuthner SR, Hehir DA, Ghanayem N, Shillingford AJ. Bacteremia in Patients with Heterotaxy: A Review and Implications for Management. *Congenital Heart Disease*. 2016.
60. Jolley M, Colan SD, Rhodes J, Dinardo J. Fontan physiology revisited. *Anesthesia and Analgesia*. 2015.
61. Li PKT, Chow KM. Infectious complications in dialysis-epidemiology and outcomes. *Nature Reviews Nephrology*. 2012.
62. Deal BJ, Jacobs ML. Management of the failing Fontan circulation. *Heart*. 2012.
63. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs.[Internet] Accessed 09.10.2020 from:  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_5.0\\_Breakpoint\\_Table\\_01.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf)
64. Christoph J, Dame C, Eckmanns T, Haller S, Gärtner B, Geffers C, Gille C, Haertel C, **Haller** S, Hartl D, Kraus-Haas M, Marschal M, Müller A, von Müller L,

- Simon A. Praktische umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive konsequenzen des mikrobiellen kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten früh- und neugeborenen. *Hyg + Medizin*. 2013;38(11):487–96.
65. Simon A. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter. *Hyg + Medizin*. 2014;39(10):925–34.
66. Statistisches Bundesamt (Destatis) Accessed 05.06.2020 at [https://www.destatis.de/DE/Home/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html)
67. Central Intelligence Agency. World factbook accessed [Internet] 30.06.2020 at <https://www.cia.gov/the-world-factbook/>
68. J MA, S MA, Raluca I-I, Elham R, Louise P. Congenital Heart Disease in the General Population. *Circulation*. 2007;
69. Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Martin N, Kipnis M, Schröder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One*. 2018;
70. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, W. V. Kern, J. K. Knobloch, A. Mischnik, B. Obermann, C. Querbach, S. Peter, C. Schneider, W. Schröder, F. Schwab, E. Tacconelli, M. Wiese-Posselt, T. Wille, M. Willmann, H. Seifert, J. Zweigner. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: Prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2016;
71. Fankhauser C, Zingg W, François P, Dharan S, Schrenzel J, Pittet D, Harbarth S. Surveillance of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss tertiary care hospital. *Swiss Med Wkly*. 2009;
72. Tängdén T, Cars O, Melhus Å, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;
73. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske C, Irfan S, Krishnan P, Kumar A, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson D, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma J, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan M, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore D, Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan,

- and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010;
74. Kassis-Chikhani N, Decré D, Gautier V, Burghoffer B, Saliba F, Mathieu D, Samuel D, Castaing D, Petit J, Dussaix E, Arlet G First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French University Hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2006;
  75. Lopez JA, Correa A, Navon- Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, ontealegre MC, Quinn JP, Carmeli Y, Villegas MV. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC- 3- producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect*. 2011;
  76. Barbier F, Ruppé E, Giakkoupi P, Wildenberg L, Lucet JC, Vatopoulos A, Wolff M, Andremont A. Genesis of a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* after in vivo transfer from an imported Greek strain. *Eurosurveillance*. 2010;
  77. Moland ES, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, Johnson J, Goering R, Thomson K. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2003;
  78. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, Ribera JM, Carratalà J, Gudiol F. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;
  79. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007.
  80. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, Hebden J, Morris J. Risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis*. 2007;
  81. Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;
  82. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: A new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005;
  83. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, Fisher DA. Screening for Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae among High-Risk Patients and Rates of Subsequent Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007;
  84. von Baum H, Lin D, Wendt C. Prevalence of colonisation with third-generation

- cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in ICU patients of Heidelberg University Hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2004;
85. Meyer E. Should we screen patients for extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in intensive care units.
  86. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulous GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med.* 2002;
  87. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Oh M -d., Song JH. Bloodstream Infections Caused by *Enterobacter* Species: Predictors of 30-Day Mortality Rate and Impact of Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance on Outcome. *Clin Infect Dis.* 2004;
  88. Chang EP, Chiang DH, Lin ML, Chen TL, Wang F Der, Liu CY. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with *Enterobacter aerogenes* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009;
  89. Ye Y, Li JB, Ye DQ, Jiang ZJ. *Enterobacter* bacteremia: Clinical features, risk factors for multiresistance and mortality in a Chinese University Hospital. *Infection.* 2006;
  90. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee TE, Yong HC, Fisher DA, Krishnan P, Hsu LY.  
The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: Cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;
  91. Aubron C, Chaari A, Bronchard R, Armand-Lefèvre L, Montravers P, Régnier B, Wolff M, Lucet JC. High level cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae ventilator-associated pneumonia: Prognostic factors based on a cohort study. *J Hosp Infect.* 2011;
  92. Marchaim D, Chopra T, Perez F, Hayakawa K, Lephart PR, Bheemreddy S, Blunde C, Hujer A, Rudin S, Shango M, Campbell M, Varkey J, Slim J, Ahmad F, Patel D, Chen TY, Pogue J, Salimnio H, Dhar S, Bonomo R, Kaye K. Outcomes and Genetic Relatedness of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae at Detroit Medical Center . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;
  93. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: Emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;
  94. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae and patient outcome: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;

95. Wang Y, Xiao T, Zhu Y, Ye J, Yang K, Luo Q, Shen P, Xiao Y. Economic burden of patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infect Drug Resist.* 2020;
96. Jaworski R, Haponiuk I, Steffens M, Arlukowicz E, Irga-Jaworska N, Chojnicki M, Steffens M, Paczkowski K, Zielinski J. Colonization of multidrug resistant pathogens in a hybrid pediatric cardiac surgery center. *Arch Med Sci.* 2016;
97. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017;
98. Robert-Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance Database. Accessed 08.07.2020 at: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx>
99. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
100. Institute of Antimicrobial Chemotherapy (IAC) and the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). AMRmap Database [Internet] Accessed 08.06.2020 at <https://amrmap.ru/>.
101. Kuzmenkov AY, Trushin IV, Vinogradova AG, Avramenko AA, Sukhorukova MV, Malhotra-Kumar S, Dekhnich AV, Edelstein MV, Kozlov RS. AMRmap: an interactive web platform for analysis of antimicrobial resistance surveillance data in Russia. *Front. Microbiol.* 2017
102. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;
103. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;
104. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm. *Ecdc.* 2016;
105. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, Koraqi A, Spagnolo AM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance.* 2015;
106. Robert-Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance Database. Accessed 08.07.2020 at: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
107. Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, Hernandez C,



- Almela M, Marco F, Mensa J. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: Increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2011;
108. Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM. *Serratia marcescens* infections in neonatal intensive care units (NICUs). *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2019.
  109. Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. *Journal of Medical Microbiology.* 1997.
  110. Voelz A, Müller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health.* 2010;
  111. Naesens R, Cartuyvels R, Waumans L, Gyssens IC, Magerman K. Screening to select patients carrying extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae for isolation in Flemish intensive care units: A Swiss cheese strategy? *Journal of Hospital Infection.* 2010.
  112. Bonten MJM, Bergmans DCJJ, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units: Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;
  113. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Molinos S, Oliver A, Fernandez-Mazzerasa C, Navarro G, Coloma A, Lopes-Cerero L, Pascual A. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2010;
  114. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection.* 2006.
  115. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Pakstis DL, Sordillo E, Polsky B, Sandkovsky G, Bhussar MK, Doi Y. Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M-type and KPC-type  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2012;
  116. Behar PRP, Teixeira PJZ, Fachel JMG, Kalil AC. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. A prospective controlled study. *J Hosp Infect.* 2008;
  117. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R.. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase- producing

- Klebsiella pneumoniae*: Risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;
118. Sánchez-Romero I, Asensio Á, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, Alvarez-Avello J, Balandín-Moreno B, Cuevas O, Fernández-Romero S, Azañedo L, Sáez D, Campos J. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: Molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;
  119. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;
  120. Ramphal R, > PGA. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clin Infect Dis.* 2006;
  121. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol.* 2012;
  122. Liu CP, Wang NY, Lee CM, Weng LC, Tseng HK, Liu CW, Chiang CS, Huang FY. Nosocomial and community-acquired *Enterobacter cloacae* bloodstream infection: Risk factors for and prevalence of SHV-12 in multiresistant isolates in a medical centre. *J Hosp Infect.* 2004;
  123. Fernández A, Pereira MJ, Suárez JM, Poza M, Treviño M, Villalón P, Sáez-Nieto JA, Regueiro BJ, Villanueva R, Bou G. Emergence in Spain of a multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* clinical isolate producing SFO-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *J Clin Microbiol.* 2011;
  124. Eugene Sanders WE, Sanders CC. *Enterobacter* spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clinical Microbiology Reviews.* 1997.
  125. Gbaguidi-Haore H, Talon D, Thouverez M, Menget A, Bertrand X. Molecular epidemiology of *Enterobacter cloacae* in a neonatal department: A 2-year surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;
  126. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, Breuer T, Sági E, Szatmári A, Gal J, Szekely A. Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2013;
  127. Elella RA, Najm HK, Balkhy H, Bullard L, Kabbani MS. Impact of bloodstream infection on the outcome of children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2010;
  128. Peng MJ, Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Teixeira LR, Light RW. Postoperative

- pleural changes after coronary revascularization; Comparison between saphenous vein and internal mammary artery grafting. *Chest*. 1992;
129. Sziklavari Z, Neu R, Hofmann HS, Ried M. Persistierender Erguss nach thoraxchirurgischen Eingriffen. *Chirurg*. 2015;
  130. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: A pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother*. 2011;
  131. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance*. 2008.
  132. Willemsen I, Elberts S, Verhulst C, Rijnsburger M, Filius M, Savelkoul P, Kluytmans J, Lommerse E, Spanjaard L, Vlamincx B, Voos A, Wulf M, Vos M, Wintermans R, Andriess G, Zeijl J, Vorm E, Buitung A, Sturm P, Blok H, Troelstra A, Kaiser A, Vandenbroucke -Grauls C. Highly Resistant Gram-Negative Microorganisms Incidence Density and Occurrence of Nosocomial Transmission (TRIANGLE Study). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;
  133. Tschudin-Sutter S, Frei R, Battegay M, Hoesli I, Widmer AF. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in neonatal care unit. *Emerg Infect Dis*. 2010;
  134. Ofner-Agostini M, Varia M, Johnston L, Green K, Simor A, Amihod B, Bryce E, Henderson E, Stegenga J, Bergeron F, Gravel D.. Infection control and antimicrobial restriction practices for antimicrobial-resistant organisms in Canadian tertiary care hospitals. *Am J Infect Control*. 2007;
  135. Alsterlund R, Carlsson B, Gezelius L, Hæggman S, Olsson-Liljequist B. Multiresistant CTX-M-15 ESBL-producing *Escherichia coli* in southern Sweden: Description of an outbreak. *Scand J Infect Dis*. 2009;
  136. ECDC. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC. 2014.
  137. Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Surveillance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect*. 2007;
  138. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, Landman D, Bratu S, Augenbraun M, Quale J. Success of an Infection Control Program to Reduce the Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;
  139. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Hoang VT, Guibert M, Ferroni A, Aujard Y. Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: A 5-year multicenter study. *Pediatrics*. 2007;

140. Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, Lutsar I. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect.* 2011;
141. Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, Brunton J, Low DE, Conly JM, Humar A. Is Surveillance for Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae an Effective Infection Control Strategy in the Absence of an Outbreak? *J Infect Dis.* 2002;
142. Pereira GH, Levin AS, Oliveira HB, Moretti ML. Controlling the Clonal Spread of *Pseudomonas aeruginosa* Infection . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;
143. Petignat C, Francioli P, Nahimana I, Wenger A, Bille J, Schaller M-D, Revelly JP, Zanetti G, Blanc DS. Exogenous Sources of *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit Patients Implementation of Infection Control Measures and Follow-Up With Molecular Typing . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;
144. Trautmann M, Halder S, Hoegel J, Royer H, Haller M. Point-of-use water filtration reduces endemic *Pseudomonas aeruginosa* infections on a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2008;
145. Suarez C, Peña C, Arch O, Dominguez MA, Tubau F, Juan C, Gavalda L, Sora M, Oliver A, Oujol M, Ariza J. A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: A new epidemiological scenario for nosocomial acquisition. *BMC Infect Dis.* 2011;
146. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Role of intensive care unit environment and health-care workers in transmission of ventilator-associated Pneumonia. *J Infect Dev Ctries.* 2010;
147. Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Rüden H, Vonberg RP, Gastmeier P. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect.* 2007;
148. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2011;
149. Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2004;
150. Furtado GHC, Martins ST, Machado AMO, Wey SB, Medeiros EAS. Clinical Culture Surveillance of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species in a Teaching Hospital in São Paulo, Brazil: A 7-Year Study . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Konstantin Cesar-Louis Thomas Rehm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Besiedlung von pädiatrischen Patienten mit multiresistenten gramnegativen Keimen vor kinderherzchirurgischen Eingriffen und Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf.“ „Colonization of pediatric patients with multidrugresistent gramnegative bacteria before pediatric heart surgery and impact on postoperative outcome.“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Konstantin Cesar-Louis Thomas Rehm hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1 (Congress Abstract):

Ovrutskiy S, Rehm K, Weber S , Nordmeyer S, Miera O, Photiadis J, Berger F. Colonization with Multiresistant Gram-Negative (MRGN) Bacteria in Paediatric Cardiovascular Surgery: Is It An Additional Risk Factor for Postoperative Morbidity? Thorac Cardiovasc Surg 2016;

Vorgelegt auf:

der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Leipzig vom 13. bis 16. Februar 2016

der 50. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler in Rom vom 1. bis 4. Juni 2016

Beitrag im Einzelnen: In die Statistik flossen meine zwischen Oktober 2012 und Dezember 2014 erfassten Daten zum Anteil an 2MRGN-, 3MRGN- und 4MRGN positiven Patienten mitein. Ebenso sind die von mir erfassten Daten zu Mortalität und Morbidität (Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation, Dauer des stationären Aufenthaltes, Dauer der Antibiotikatherapie) der MRGN-positiven Fontanpatienten

zwischen Oktober 2012 und Dezember 2014 Bestandteil der Publikation.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Publikationsliste

Kongressbeiträge:

Ovrutskiy S, Rehm K, Weber S , Nordmeyer S, Miera O, Photiadis J, Berger F.  
Colonization with Multiresistant Gram-Negative (MRGN) Bacteria in Paediatric  
Cardiovascular Surgery: Is It An Additional Risk Factor for Postoperative Morbidity?  
Thorac Cardiovasc Surg 2016;

Vorgestellt auf:

der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in  
Leipzig vom 13. Bis 16. Februar 2016

der 50. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und  
angeborene Herzfehler in Rom vom 1. bis 4. Juni 2016



Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.











## Danksagung

Nur durch die Unterstützung anderer war es mir möglich, diese Arbeit abzuschließen. Ihnen möchte ich hiermit meinen Dank ausdrücken.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Professor Dr. med. Stanislav Ovroutski danken, der mich mit dem Promotionsthema betraute. Professor Dr. med. Ovroutski war für mich immer erreichbar und besaß ein großes Maß an Geduld und Verständnis für meine Anliegen. Professor Ovroutski war außerdem offen für meine Initiativen und gemeinsame Projekte, durch die ich neue Erfahrungen sammeln durfte und ich über die Grenzen der Medizin und von Ländern hinaus so vieles gelernt habe. Ich hoffe, dass wir diese Zusammenarbeit in Zukunft werden fortsetzen können.

Außerdem bin ich meinem Betreuer Dr. med. Sven Weber-Bärenbrinker sehr dankbar dafür, dass er stets die richtigen Worte fand, mich anzuleiten und meine Fehler zu korrigieren.

Zu besonderem Dank bin ich Professor Dr. med. Helmut Hahn verpflichtet, der mir nicht nur die Mikrobiologie näherbrachte, sondern mir durch seinen reichen Erfahrungsschatz, seine weisen Ratschläge und den ein oder anderen kessenen Spruch stets eine Inspiration war. So wurde er nicht müde, mich nach dem Fortschritt der Arbeit zu befragen und mich zu ermuntern, sie doch auch abzuschließen.

Meinem Vater danke ich zunächst für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Vor allem aber danke ich ihm für sein offenes Ohr in schwierigen Momenten und dafür, dass er mir Zuversicht gab.

Auch möchte ich dem Team der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutsch Herzzentrums Berlin danken, welche mir im Rahmen des Praktischen Jahres einen Einblick in die klinischen Aspekte ermöglichten und mir darüber hinaus mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu guter Letzt danke ich Gott, der mich zu allen Belangen erhört, mir stets den richtigen Weg weist und dem ich mich in meinem starken Glauben in allen Lebenslagen verbunden fühle.